(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 116437924 A
(43)申请公布日 2023.07.14

(21)申请号 202180075987.1
(22)申请日 2021.09.27
(30)优先权数据
63/084,481 2020.09.28 US
63/113,245 2020.11.13 US
63/222,335 2021.07.15 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2023.05.10
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2021/071606 2021.09.27
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2022/067347 EN 2022.03.31
(71)申请人 思进股份有限公司
地址 美国华盛顿
(72)发明人 L·沃克 A·库鲁基安
(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
专利代理师 封新琴
(51)Int.Cl.
A61K 31/517(2006.01)

权利要求书7页 说明书65页 附图11页

(54)发明名称

用妥卡替尼与抗HER2抗体的组合治疗HER2改变驱动的实体瘤的方法

(57)摘要

本发明提供了用妥卡替尼或其盐或溶剂化物和至少一种抗HER2抗体如曲妥珠单抗或曲妥珠单抗和帕妥珠单抗的组合治疗实体瘤如具有HER2改变的实体瘤、例如其中HER2扩增/过表达或突变的实体瘤的方法。

CN 116437924 A

1.一种用于治疗受试者的实体瘤的方法,所述方法包括向所述受试者施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物和至少一种抗HER2抗体的组合,其中所述实体瘤具有一种或多种HER2改变。

2.根据权利要求1所述的方法,其中所述受试者在施用所述妥卡替尼或其盐或溶剂化物和所述至少一种抗HER2抗体之后展现出至少1个月的无进展存活期(PFS)。

3.根据权利要求1或权利要求2所述的方法,其中所述受试者在施用所述妥卡替尼或其盐或溶剂化物和所述至少一种抗HER2抗体之后展现出至少2个月的总存活期(OS)。

4.根据权利要求1-3中任一项所述的方法,其中与单独施用所述至少一种抗HER2抗体的受试者相比,所述受试者展现出大于10%的疾病进展风险降低。

5.根据权利要求4所述的方法,其中与单独施用所述至少一种抗HER2抗体的受试者相比,所述受试者展现出大于25%的疾病进展风险降低。

6.根据权利要求4所述的方法,其中与单独施用所述至少一种抗HER2抗体的受试者相比,所述受试者展现出大于30%的疾病进展风险降低。

7.根据权利要求1-6中任一项所述的方法,其中与单独施用所述至少一种抗HER2抗体的受试者相比,所述受试者展现出大于10%的死亡风险降低。

8.根据权利要求7所述的方法,其中与单独施用所述至少一种抗HER2抗体的受试者相比,所述受试者展现出大于25%的死亡风险降低。

9.根据权利要求7所述的方法,其中与单独施用所述至少一种抗HER2抗体的受试者相比,所述受试者展现出大于30%的死亡风险降低。

10.根据权利要求1-9中任一项所述的方法,其中在施用所述妥卡替尼或其盐或溶剂化物和所述至少一种抗HER2抗体九个月后,所述受试者具有大于20%的估计PFS率。

11.根据权利要求10所述的方法,其中所述受试者具有大于30%的估计PFS率。

12.根据权利要求10所述的方法,其中所述受试者具有大于40%的估计PFS率。

13.根据权利要求10所述的方法,其中所述受试者具有大于45%的估计PFS率。

14.根据权利要求1-9中任一项所述的方法,其中在施用所述妥卡替尼或其盐或溶剂化物和所述至少一种抗HER2抗体十二个月后,所述受试者具有大于15%的估计PFS率。

15.根据权利要求14所述的方法,其中所述受试者具有大于20%的估计PFS率。

16.根据权利要求14所述的方法,其中所述受试者具有大于30%的估计PFS率。

17.根据权利要求14所述的方法,其中所述受试者具有大于40%的估计PFS率。

18.根据权利要求1-9中任一项所述的方法,其中在施用所述妥卡替尼或其盐或溶剂化物和所述至少一种抗HER2抗体十五个月后,所述受试者具有大于15%的估计PFS率。

19.根据权利要求18所述的方法,其中所述受试者具有大于20%的估计PFS率。

20.根据权利要求18所述的方法,其中所述受试者具有大于25%的估计PFS率。

21.根据权利要求18所述的方法,其中所述受试者具有大于30%的估计PFS率。

22.根据权利要求1-21中任一项所述的方法,其中在施用所述妥卡替尼或其盐或溶剂化物和所述至少一种抗HER2抗体二十四个月后,所述受试者具有大于25%的估计OS率。

23.根据权利要求22所述的方法,其中所述受试者具有大于35%的估计OS率。

24.根据权利要求22所述的方法,其中所述受试者具有大于40%的估计OS率。

25.根据权利要求1-21中任一项所述的方法,其中在施用所述妥卡替尼或其盐或溶剂

化物和所述至少一种抗HER2抗体三十个月后，所述受试者具有大于20％的估计OS率。

26.根据权利要求25所述的方法，其中所述受试者具有大于25％的估计OS率。

27.根据权利要求25所述的方法，其中所述受试者具有大于30％的估计OS率。

28.根据权利要求1-27中任一项所述的方法，其中在21天治疗周期中向所述受试者施用所述妥卡替尼或其盐或溶剂化物和所述至少一种抗HER2抗体。

29.根据权利要求28所述的方法，其中在21天治疗周期的第1天向所述受试者施用所述至少一种抗HER2抗体。

30.根据权利要求1-29中任一项所述的方法，其中约每3周施用一次所述至少一种抗HER2抗体。

31.根据权利要求1-30中任一项所述的方法，其中向所述受试者每天两次施用所述妥卡替尼或其盐或溶剂化物。

32.根据权利要求1-31中任一项所述的方法，其中所述一种或多种HER2改变是HER2突变，其中所述HER2突变与SEQ ID NO:1的氨基酸序列相比包含至少一个氨基酸取代、插入或缺失。

33.根据权利要求32所述的方法，其中所述HER2突变是激活突变。

34.根据权利要求32或权利要求33所述的方法，其中所述HER2突变是细胞外结构域、激酶结构域、或跨膜/近膜结构域或其任何组合中的突变。

35.根据权利要求34所述的方法，其中所述HER2突变是所述细胞外结构域中的选自G309A、G309E、S310F、S310Y、C311R、C311S和C334S的突变。

36.根据权利要求34所述的方法，其中所述HER2突变是在所述激酶结构域中的选自Y772、G776、G778和T798的氨基酸残基处的突变。

37.根据权利要求34所述的方法，其中所述HER2突变是G776 YVMA插入。

38.根据权利要求34所述的方法，其中所述HER2突变是所述激酶结构域中的选自T733I、L755P、L755S、I767M、L768S、D769N、D769Y、D769H、V777L、V777M、L841V、V842I、N857S、T862A、L869R、H878Y和R896C的突变。

39.根据权利要求34所述的方法，其中所述HER2突变是在所述激酶结构域中的氨基酸残基V697处的突变。

40.根据权利要求34所述的方法，其中所述HER2突变是所述跨膜/近膜结构域中的选自S653C、I655V、V659E、G660D和R678Q的突变。

41.根据权利要求32-40中任一项所述的方法，其中通过使用下一代测序(NGS)来确定所述HER2突变。

42.根据权利要求1-31中任一项所述的方法，其中所述一种或多种HER2改变是HER2过表达/扩增。

43.根据权利要求42所述的方法，其中如通过免疫组织化学(IHC)所确定的，所述HER2过表达为3+过表达。

44.根据权利要求42所述的方法，其中通过原位杂交测定来确定所述HER2扩增。

45.根据权利要求44所述的方法，其中所述原位杂交测定是荧光原位杂交(FISH)测定。

46.根据权利要求44所述的方法，其中所述原位杂交测定是显色原位杂交。

47.根据权利要求42所述的方法，其中通过NGS来确定组织中的HER2扩增。

48.根据权利要求42所述的方法，其中通过基于血液的NGS测定来确定循环肿瘤DNA(ctDNA)中的HER2扩增。

49.根据权利要求1-48中任一项所述的方法，其中所述实体瘤是HER2+实体瘤。

50.根据权利要求1-49中任一项所述的方法，其中所述实体瘤是转移性实体瘤。

51.根据权利要求1-50中任一项所述的方法，其中所述实体瘤是局部晚期的。

52.根据权利要求1-51中任一项所述的方法，其中所述实体瘤是不可切除的。

53.根据权利要求1-52中任一项所述的方法，其中所述实体瘤选自宫颈癌、子宫癌、胆囊癌、胆管癌、尿路上皮癌、肺癌、乳腺癌、胃食管癌和结直肠癌。

54.根据权利要求53所述的方法，其中所述实体瘤是胆囊癌，并且所述受试者已经完成了针对胆囊癌的至少一个先前治疗线。

55.根据权利要求54所述的方法，其中所述先前治疗线选自化学疗法、内分泌疗法和靶向疗法。

56.根据权利要求53所述的方法，其中所述实体瘤是胆管癌，并且所述受试者已经完成了针对胆管癌的至少一个先前治疗线。

57.根据权利要求56所述的方法，其中所述先前治疗线选自化学疗法、内分泌疗法和靶向疗法。

58.根据权利要求53所述的方法，其中所述肺癌是非小细胞肺癌(NSCLC)。

59.根据权利要求58所述的方法，其中所述NSCLC是非鳞状NSCLC。

60.根据权利要求59所述的方法，其中所述受试者已经从标准护理治疗复发。

61.根据权利要求59所述的方法，其中所述受试者是标准护理治疗难治的。

62.根据权利要求59所述的方法，其中对所述受试者无可用的标准护理治疗。

63.根据权利要求53所述的方法，其中所述实体瘤是乳腺癌。

64.根据权利要求63所述的方法，其中所述受试者已经完成了针对乳腺癌的至少一个先前治疗线。

65.根据权利要求64所述的方法，其中所述先前治疗线选自化学疗法、内分泌疗法和靶向疗法。

66.根据权利要求63-65中任一项所述的方法，其中所述乳腺癌是激素受体阳性(HR+)乳腺癌。

67.根据权利要求63-66中任一项所述的方法，其中所述乳腺癌是转移性乳腺癌。

68.根据权利要求66或权利要求67所述的方法，其中向所述受试者施用氟维司群与所述妥卡替尼或其盐或溶剂化物和所述至少一种抗HER2抗体的组合。

69.根据权利要求68所述的方法，其中以500mg的剂量施用所述氟维司群。

70.根据权利要求68或权利要求69所述的方法，其中所述氟维司群的施用途径是肌内(IM)施用。

71.根据权利要求68-70中任一项所述的方法，其中在第一个21天治疗周期的第1天施用所述氟维司群。

72.根据权利要求71所述的方法，其中约每4周施用一次所述氟维司群。

73.根据权利要求71或权利要求72所述的方法，其中在第一个21天治疗周期的第15天进一步施用所述氟维司群。

74.根据权利要求1-73中任一项所述的方法，其中以约150mg至约650mg的剂量向所述受试者施用所述妥卡替尼或其盐或溶剂化物。

75.根据权利要求74所述的方法，其中以约300mg的剂量向所述受试者施用所述妥卡替尼或其盐或溶剂化物。

76.根据权利要求1-75中任一项所述的方法，其中向所述受试者口服施用所述妥卡替尼或其盐或溶剂化物。

77.根据权利要求1-76中任一项所述的方法，其中以约4mg/kg至约10mg/kg的剂量向所述受试者施用所述至少一种抗HER2抗体。

78.根据权利要求77所述的方法，其中以约6mg/kg受试者体重的剂量向所述受试者施用所述至少一种抗HER2抗体。

79.根据权利要求78所述的方法，其中以约8mg/kg受试者体重的剂量向所述受试者施用所述至少一种抗HER2抗体。

80.根据权利要求77所述的方法，其中以约8mg/kg的初始剂量随后约6mg/kg的后续剂量向所述受试者施用所述至少一种抗HER2抗体。

81.根据权利要求77所述的方法，其中在第一个21天治疗周期期间施用的所述至少一种抗HER2抗体的剂量是8mg/kg受试者体重，并且在随后的21天治疗周期期间施用的剂量是6mg/kg受试者体重。

82.根据权利要求1-81中任一项所述的方法，其中静脉内施用所述至少一种抗HER2抗体。

83.根据权利要求1-82中任一项所述的方法，其中所述至少一种抗HER2抗体包含一种抗HER2抗体。

84.根据权利要求1-83中任一项所述的方法，其中所述至少一种抗HER2抗体是曲妥珠单抗或其生物类似药。

85.根据权利要求1-83中任一项所述的方法，其中所述至少一种抗HER2抗体是曲妥珠单抗。

86.根据权利要求1-76中任一项所述的方法，其中所述至少一种抗HER2抗体包含第一抗HER2抗体和第二抗HER2抗体。

87.根据权利要求86所述的方法，其中以约4mg/kg至约10mg/kg的剂量向所述受试者施用所述第一抗HER2抗体。

88.根据权利要求87所述的方法，其中以约6mg/kg受试者体重的剂量向所述受试者施用所述第一抗HER2抗体。

89.根据权利要求86所述的方法，其中以约200mg至约1,000mg的剂量施用所述第一抗HER2抗体。

90.根据权利要求89所述的方法，其中以约600mg的剂量施用所述第一抗HER2抗体。

91.根据权利要求86-90中任一项所述的方法，其中以约200mg至约1,000mg的剂量向所述受试者施用所述第二抗HER2抗体。

92.根据权利要求91所述的方法，其中以约420mg的剂量施用所述第二抗HER2抗体。

93.根据权利要求91所述的方法，其中以约600mg的剂量施用所述第二抗HER2抗体。

94.根据权利要求86所述的方法，其中以约6mg/kg的剂量施用所述第一抗HER2抗体，并

且以约420mg的剂量施用所述第二抗HER2抗体。

95.根据权利要求86-94中任一项所述的方法,其中静脉内施用所述第一抗HER2抗体。

96.根据权利要求86-94中任一项所述的方法,其中皮下施用所述第一抗HER2抗体。

97.根据权利要求86-96中任一项所述的方法,其中静脉内施用所述第二抗HER2抗体。

98.根据权利要求86-96中任一项所述的方法,其中皮下施用所述第二抗HER2抗体。

99.根据权利要求86所述的方法,其中以6mg/kg的剂量静脉内施用或以约600mg的剂量皮下施用所述第一抗HER2抗体;并且其中以约420mg的剂量静脉内施用所述第二抗HER2抗体。

100.根据权利要求86所述的方法,其中以包含约600mg所述第一抗HER2抗体和600mg所述第二抗HER2抗体的药物组合物施用所述第一抗HER2抗体和所述第二抗HER2抗体;其中皮下施用所述药物组合物。

101.根据权利要求100所述的方法,其中所述药物组合物还包含透明质酸酶。

102.根据权利要求101所述的方法,其中所述药物组合物包含约20,000个单位的透明质酸酶。

103.根据权利要求86-102中任一项所述的方法,其中所述第一抗HER2抗体是曲妥珠单抗或其生物类似药。

104.根据权利要求86-103中任一项所述的方法,其中所述第二抗HER2抗体是帕妥珠单抗或其生物类似药。

105.根据权利要求86-104中任一项所述的方法,其中约每3周施用一次所述第一抗HER2抗体。

106.根据权利要求86-105中任一项所述的方法,其中约每3周施用一次所述第二抗HER2抗体。

107.根据权利要求1-106中任一项所述的方法,其中治疗所述受试者导致至少约85%的肿瘤生长抑制(TGI)指数。

108.根据权利要求1-107中任一项所述的方法,其中治疗所述受试者导致约100%的TGI指数。

109.根据权利要求1-108中任一项所述的方法,其中相对于基线,在向所述受试者施用所述妥卡替尼或其盐或溶剂化物和所述至少一种抗HER2抗体之后,所述受试者中的一种或多种治疗效果得到改善。

110.根据权利要求109所述的方法,其中所述一种或多种治疗效果选自:源自所述实体瘤的肿瘤的大小、客观反应率、反应持续时间、达到反应的时间、无进展存活期和总存活期。

111.根据权利要求1-110中任一项所述的方法,其中相对于在施用所述妥卡替尼或其盐或溶剂化物和所述至少一种抗HER2抗体之前源自所述实体瘤的肿瘤的大小,源自所述实体瘤的肿瘤的大小减小至少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约60%、至少约70%或至少约80%。

112.根据权利要求1-111中任一项所述的方法,其中所述客观反应率是至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约60%、至少约70%或至少约80%。

113.根据权利要求1-112中任一项所述的方法,其中在施用所述妥卡替尼或其盐或溶

剂化物和所述至少一种抗HER2抗体之后，所述受试者展现出至少约2个月、至少约3个月、至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月、至少约10个月、至少约11个月、至少约12个月、至少约十八个月、至少约两年、至少约三年、至少约四年或至少约五年的无进展存活期。

114.根据权利要求1-113中任一项所述的方法，其中在施用所述妥卡替尼或其盐或溶剂化物和所述至少一种抗HER2抗体之后，所述受试者展现出至少约3个月、至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月、至少约10个月、至少约11个月、至少约12个月、至少约十八个月、至少约两年、至少约三年、至少约四年或至少约五年的总存活期。

115.根据权利要求1-114中任一项所述的方法，其中在施用所述妥卡替尼或其盐或溶剂化物和所述至少一种抗HER2抗体之后，对妥卡替尼的反应持续时间是至少约1个月、至少约2个月、至少约3个月、至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月、至少约10个月、至少约11个月、至少约12个月、至少约十八个月、至少约两年、至少约三年、至少约四年或至少约五年。

116.根据权利要求1-115中任一项所述的方法，其中施用所述妥卡替尼或其盐或溶剂化物增加所述实体瘤中HER2的总量。

117.一种增加实体瘤中HER2的总量的方法，所述方法包括向受试者施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物，其中施用所述妥卡替尼或其盐或溶剂化物增加所述实体瘤中HER2的总量。

118.根据权利要求116或权利要求117所述的方法，其中通过蛋白质印迹分析来确定所述实体瘤中HER2的总量。

119.根据权利要求1-118中任一项所述的方法，其中施用所述妥卡替尼或其盐或溶剂化物增加所述实体瘤中质膜结合的HER2的量。

120.一种增加实体瘤中质膜结合的HER2的量的方法，所述方法包括向受试者施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物，其中施用所述妥卡替尼或其盐或溶剂化物增加所述实体瘤中质膜结合的HER2的量。

121.根据权利要求119或120所述的方法，其中通过定量荧光激活细胞分选法(qFACS)来确定所述实体瘤中质膜结合的HER2的量。

122.根据权利要求1-121中任一项所述的方法，其中施用所述妥卡替尼或其盐或溶剂化物增加HER2在所述细胞表面的停留时间。

123.一种增加HER2在实体瘤细胞表面的停留时间的方法，所述方法包括向受试者施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物，其中施用所述妥卡替尼或其盐或溶剂化物增加HER2在所述细胞表面的停留时间。

124.根据权利要求1-123中任一项所述的方法，其中施用所述妥卡替尼或其盐或溶剂化物增加质膜结合的HER2的内化。

125.一种增加实体瘤中质膜结合的HER2的内化的方法，所述方法包括向受试者施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物，其中施用所述妥卡替尼或其盐或溶剂化物增加质膜结合的HER2的内化。

126.根据权利要求1-125中任一项所述的方法，其中施用所述妥卡替尼或其盐或溶剂化物增加HER2的溶酶体降解。

127.一种增加实体瘤中HER2的溶酶体降解的方法,所述方法包括向受试者施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物,其中施用所述妥卡替尼或其盐或溶剂化物增加HER2的溶酶体降解。

128.根据权利要求1-127中任一项所述的方法,其中所述受试者是人。

129.一种试剂盒,所述试剂盒包含:

(a)妥卡替尼或其盐或溶剂化物;

(b)至少一种抗HER2抗体;以及

(c)在根据权利要求1-125中任一项所述的方法中使用所述试剂盒的说明书。

130.根据权利要求129所述的试剂盒,其中所述至少一种抗HER2抗体包含曲妥珠单抗。

131.根据权利要求129或权利要求130所述的试剂盒,其中所述至少一种抗HER2抗体包含帕妥珠单抗。

用妥卡替尼与抗HER2抗体的组合治疗HER2改变驱动的实体瘤的方法

相关申请的交叉引用

[0001] 本申请要求2020年9月28日提交的美国临时申请号63/084,481、2020年11月13日提交的美国临时申请63/113,245和2021年7月15日提交的美国临时申请号63/222,335的优先权,将其各自的公开内容出于所有目的通过引用并入本文。

技术领域

[0002] 本发明涉及用妥卡替尼或其盐或溶剂化物和至少一种抗HER2抗体如曲妥珠单抗的组合治疗实体瘤如具有HER2改变的实体瘤、例如其中HER2扩增/过表达或突变的实体瘤的方法。

背景技术

[0003] 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,其中所述家族包括HER1(也称为表皮生长因子受体[EGFR])、HER2、HER3和HER4。HER1-4是含有细胞外配体结合区和细胞内信号传导结构域的单次跨膜糖蛋白受体。HER2没有已知的配体,但它是其他HER家族受体的首选二聚化配偶体。当在肿瘤中过表达时,HER2会形成可进行自身磷酸化的非配体依赖性同二聚体复合物。HER2同二聚化或异二聚化导致多种信号级联放大(包括Ras/Raf/MEK/MAPK、PI3K/AKT、Src和STAT通路)的激活。这些信号传导通路导致细胞增殖、抑制凋亡、以及转移。

[0004] HER2是多种实体瘤中经验证的靶标,已批准用于HER2过表达/扩增的乳腺癌和胃癌患者的抗HER2生物制剂和小分子药物。HER2基因的扩增或其蛋白的过表达发生在大约15%至20%的乳腺癌中。

[0005] 在典型的HER2+癌症(包括乳腺癌、胃癌和结直肠癌)中,HER2的扩增通过与另一ErbB家族成员的同二聚化或异二聚化导致强信号转导。这导致MAP激酶通路和磷脂酰肌醇-3(PI3)激酶通路两者的下游激活,这转而增强促有丝分裂性和存活。

[0006] 然而,在一些癌症中,HER2表达未被扩增,而是HER2可以在激酶结构域中含有也导致信号传导和促有丝分裂性增加的激活突变。参见WO 2018/200505。HER2激活突变可以在各种癌症类型中充当致癌驱动子。参见WO 2018/200505。这些HER2突变型癌症中的大多数不与同时发生的HER2基因扩增相关,结果是通过免疫组织化学(IHC)或原位杂交(ISH)方法没有检测到HER2改变型癌症的重要亚组。在临床中,它们可以通过下一代测序(NGS)在肿瘤活检物或循环无细胞DNA(cfDNA)中鉴定。Annals of Oncol 28:136-141(2017)。临床前数据表明HER2“热点”突变可能具有组成型活性,具有体外和体内转化能力,并且可能显示对基于抗HER2的疗法的可变敏感性。J Mol Diagn,17(5):487-495(2015);Nat Gen 51,207-216(2019)。最近的临床试验还揭示了HER2靶向药物对各种携带HER2突变的肿瘤的潜在活性。HER2靶向剂可以潜在地用于治疗携带这些激活突变的癌症。ESMO Open 2017;2:e000279。然而,靶向具有HER2突变的癌症的努力获得了有限的临床成功,可能是因为它们

的频率低、对这些突变的生物活性的了解不足以及难以将驱动子与乘客突变分开。The Oncologist 24(12):e1303-e1314(2019)。HER2导向疗法在这些HER2突变型癌症中的作用是积极探索的主题。

[0007] 妥卡替尼(N^4-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-N^6-(4,4-二甲基-4,5-二氢噁唑-2-基)喹唑啉-4,6-二胺)(TUKYSA™;以前称为ARRY-380和ONT-380)是口服(PO)施用的、有效的、高度选择性的、HER2的小分子酪氨酸激酶抑制剂(TKI)。在体外,妥卡替尼是HER2的有效抑制剂,并且在细胞内信号传导测定中,对HER2的选择性比对密切相关的激酶EGFR的选择性高>1000倍。妥卡替尼对HER2的选择性降低了使用双重HER2/EGFR抑制剂可以看到的EGFR相关毒性的可能性。妥卡替尼抑制HER2驱动的丝裂原活化蛋白和PI3激酶信号传导通路,从而抑制肿瘤细胞增殖、存活和转移。

[0008] 与曲妥珠单抗和卡培他滨组合的妥卡替尼已被批准用于澳大利亚、加拿大、新加坡、瑞士和美国的先前接受过治疗的晚期不可切除或转移性HER2+乳腺癌患者。

[0009] 曲妥珠单抗是一种与HER2细胞外结构域结合的人源化抗HER2抗体,被批准用于治疗HER2+乳腺癌,并且在围手术期和转移性环境中仍然是治疗骨干,通常与紫杉烷组合使用。帕妥珠单抗是另一种批准的抗HER2单克隆抗体,其在不同于曲妥珠单抗的位点处与HER2受体结合。

[0010] 本文中引用的所有参考文献,包括专利申请、专利公开案和科学文献均通过引用以其整体并入本文,如同每个单独的参考文献被具体地且单独地指示通过引用并入。

发明内容

[0011] 本文提供了一种用于治疗受试者的实体瘤的方法,所述方法包括向所述受试者施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物和至少一种抗HER2抗体的组合,其中所述实体瘤具有一种或多种HER2改变。在一些实施方案中,所述受试者在施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物和至少一种抗HER2抗体之后展现出至少1个月的无进展存活期(PFS)。在一些实施方案中,所述受试者在施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物和至少一种抗HER2抗体之后展现出至少2个月的总存活期(OS)。在一些实施方案中,与单独施用至少一种抗HER2抗体的受试者相比,所述受试者展现出大于10%的疾病进展风险降低。在一些实施方案中,与单独施用至少一种抗HER2抗体的受试者相比,所述受试者展现出大于25%的疾病进展风险降低。在一些实施方案中,与单独施用至少一种抗HER2抗体的受试者相比,所述受试者展现出大于30%的疾病进展风险降低。在一些实施方案中,与单独施用至少一种抗HER2抗体的受试者相比,所述受试者展现出大于10%的死亡风险降低。在一些实施方案中,与单独施用至少一种抗HER2抗体的受试者相比,所述受试者展现出大于25%的死亡风险降低。在一些实施方案中,与单独施用至少一种抗HER2抗体的受试者相比,所述受试者展现出大于30%的死亡风险降低。在一些实施方案中,在施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物和至少一种抗HER2抗体九个月后,所述受试者具有大于20%的估计PFS率。在一些实施方案中,所述受试者具有大于30%的估计PFS率。在一些实施方案中,所述受试者具有大于40%的估计PFS率。在一些实施方案中,所述受试者具有大于45%的估计PFS率。在一些实施方案中,在施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物和至少一种抗HER2抗体十二个月后,所述受试者具有大于15%的估计PFS率。在一些实施方案中,所述受试者具有大于20%的估计PFS率。在一些实施方案中,所述受试者具有大于30%

的估计PFS率。在一些实施方案中，所述受试者具有大于40％的估计PFS率。在一些实施方案中，在施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物和至少一种抗HER2抗体十五个月后，所述受试者具有大于15％的估计PFS率。在一些实施方案中，所述受试者具有大于20％的估计PFS率。在一些实施方案中，所述受试者具有大于25％的估计PFS率。在一些实施方案中，所述受试者具有大于30％的估计PFS率。在一些实施方案中，在施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物和至少一种抗HER2抗体二十四个月后，所述受试者具有大于25％的估计OS率。在一些实施方案中，所述受试者具有大于35％的估计OS率。在一些实施方案中，所述受试者具有大于40％的估计OS率。在一些实施方案中，在施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物和至少一种抗HER2抗体三十个月后，所述受试者具有大于20％的估计OS率。在一些实施方案中，所述受试者具有大于25％的估计OS率。在一些实施方案中，所述受试者具有大于30％的估计OS率。在一些实施方案中，在21天治疗周期中向所述受试者施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物和至少一种抗HER2抗体。在一些实施方案中，在21天治疗周期的第1天向所述受试者施用至少一种抗HER2抗体。在一个实施方案中，约每3周施用一次至少一种抗HER2抗体。在一些实施方案中，每天两次向所述受试者施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物。在一些实施方案中，所述一种或多种HER2改变是HER2突变，其中所述HER2突变与SEQ ID NO:1的氨基酸序列相比包含至少一个氨基酸取代、插入或缺失。在一些实施方案中，所述HER2突变是激活突变。在一些实施方案中，所述HER2突变是细胞外结构域、激酶结构域、或跨膜/近膜结构域或其任何组合中的突变。在一些实施方案中，所述HER2突变是细胞外结构域中的选自G309A、G309E、S310F、S310Y、C311R、C311S和C334S的突变。在一些实施方案中，所述HER2突变是在激酶结构域中的选自Y772、G776、G778和T798的氨基酸残基处的突变。在一些实施方案中，所述HER2突变是G776 YVMA插入。在实施方案中，所述HER2突变是激酶结构域中的选自T733I、L755P、L755S、I767M、L768S、D769N、D769Y、D769H、V777L、V777M、L841V、V842I、N857S、T862A、L869R、H878Y和R896C的突变。在一些实施方案中，所述HER2突变是在激酶结构域中的氨基酸残基V697处的突变。在一些实施方案中，所述HER2突变是跨膜/近膜结构域中的选自S653C、I655V、V659E、G660D和R678Q的突变。在一些实施方案中，通过使用下一代测序(NGS)来确定HER2突变。在一些实施方案中，所述一种或多种HER2改变是HER2过表达/扩增。在一些实施方案中，如通过免疫组织化学(IHC)所确定的，HER2过表达为3+过表达。在一些实施方案中，通过原位杂交测定来确定HER2扩增。在一些实施方案中，原位杂交测定是荧光原位杂交(FISH)测定。在一些实施方案中，原位杂交测定是显色原位杂交。在一些实施方案中，通过NGS来确定组织中的HER2扩增。在一些实施方案中，通过基于血液的NGS测定来确定循环肿瘤DNA(ctDNA)中的HER2扩增。在一些实施方案中，所述实体瘤是HER2+实体瘤。在一些实施方案中，所述实体瘤是转移性实体瘤。在一些实施方案中，所述实体瘤是局部晚期的。在一些实施方案中，所述实体瘤是不可切除的。在一些实施方案中，所述实体瘤选自宫颈癌、子宫癌、胆囊癌、胆管癌、尿路上皮癌、肺癌、乳腺癌、胃食管癌和结直肠癌。在一些实施方案中，所述实体瘤是胆囊癌，并且所述受试者已经完成了针对胆囊癌的至少一个先前治疗线。在一些实施方案中，所述先前治疗线选自化学疗法、内分泌疗法和靶向疗法。在一些实施方案中，所述实体瘤是胆管癌，并且所述受试者已经完成了针对胆管癌的至少一个先前治疗线。在一些实施方案中，所述先前治疗线选自化学疗法、内分泌疗法和靶向疗法。在一些实施方案中，所述肺癌是非小细胞肺癌(NSCLC)。在一些实施方案中，所述NSCLC是非鳞

状NSCLC。在一些实施方案中，所述受试者已经从标准护理治疗复发。在一些实施方案中，所述受试者是标准护理治疗难治的。在一些实施例中，对所述受试者无可用的标准护理治疗。在一些实施方案中，所述实体瘤是乳腺癌。在一些实施方案中，所述受试者已经完成了针对乳腺癌的至少一个先前治疗线。在一些实施方案中，所述先前治疗线选自化学疗法、内分泌疗法和靶向疗法。在一些实施方案中，所述乳腺癌是激素受体阳性(HR+)乳腺癌。在一些实施方案中，所述乳腺癌是转移性乳腺癌。在一些实施方案中，向所述受试者施用氟维司群与妥卡替尼或其盐或溶剂化物和至少一种抗HER2抗体的组合。在一些实施方案中，以500mg的剂量施用氟维司群。在一些实施方案中，氟维司群的施用途径是肌内(IM)施用。在一些实施方案中，在第一个21天治疗周期的第1天施用氟维司群。在一些实施方案中，约每4周施用一次氟维司群。在一些实施方案中，在第一个21天治疗周期的第15天进一步施用氟维司群。在一些实施方案中，以约150mg至约650mg的剂量向所述受试者施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物。在一些实施方案中，以约300mg的剂量向所述受试者施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物。在一些实施方案中，口服向所述受试者施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物。在一些实施方案中，以约4mg/kg至约10mg/kg的剂量向所述受试者施用至少一种抗HER2抗体。在一些实施方案中，以约6mg/kg受试者体重的剂量向所述受试者施用至少一种抗HER2抗体。在一些实施方案中，以约8mg/kg受试者体重的剂量向所述受试者施用至少一种抗HER2抗体。在一些实施方案中，以约8mg/kg的初始剂量随后约6mg/kg的后续剂量向所述受试者施用至少一种抗HER2抗体。在一些实施方案中，在第一个21天治疗周期期间施用的至少一种抗HER2抗体的剂量是8mg/kg受试者体重，并且在随后的21天治疗周期期间施用的剂量是6mg/kg受试者体重。在一些实施方案中，静脉内施用至少一种抗HER2抗体。在一些实施方案中，所述至少一种抗HER2抗体包含一种抗HER2抗体。在一些实施方案中，所述至少一种抗HER2抗体是仅一种抗HER2抗体。在一些实施方案中，所述至少一种抗HER2抗体是曲妥珠单抗或其生物类似药。在一些实施方案中，所述至少一种抗HER2抗体是曲妥珠单抗。在一些实施方案中，所述至少一种抗HER2抗体包含第一抗HER2抗体和第二抗HER2抗体。在一些实施方案中，以约4mg/kg至约10mg/kg的剂量向所述受试者施用第一抗HER2抗体。在一些实施方案中，以约6mg/kg受试者体重的剂量向所述受试者施用第一抗HER2抗体。在一些实施方案中，以约200mg至约1,000mg的剂量施用第一抗HER2抗体。在一些实施方案中，以约600mg的剂量施用第一抗HER2抗体。在一些实施方案中，以约200mg至约1,000mg的剂量向所述受试者施用第二抗HER2抗体。在一些实施方案中，以约420mg的剂量施用第二抗HER2抗体。在一些实施方案中，以约600mg的剂量施用第二抗HER2抗体。在一些实施方案中，以约6mg/kg的剂量施用第一抗HER2抗体，并且以约420mg的剂量施用第二抗HER2抗体。在一些实施方案中，静脉内施用第一抗HER2抗体。在一些实施方案中，皮下施用第一抗HER2抗体。在一些实施方案中，静脉内施用第二抗HER2抗体。在一些实施方案中，皮下施用第二抗HER2抗体。在一些实施方案中，以6mg/kg的剂量静脉内施用或以约600mg的剂量皮下施用第一抗HER2抗体；并且其中以约420mg的剂量静脉内施用第二抗HER2抗体。在一些实施方案中，以包含约600mg第一抗HER2抗体和600mg第二抗HER2抗体的药物组合物施用第一抗HER2抗体和第二抗HER2抗体；其中皮下施用所述药物组合物。在一些实施方案中，所述药物组合物还包含透明质酸酶。在一些实施方案中，所述药物组合物包含约20,000个单位的透明质酸酶。在一些实施方案中，第一抗HER2抗体是曲妥珠单抗或其生物类似药。在一些实施方案中，第二抗HER2抗体是帕

妥珠单抗或其生物类似药。在一些实施方案中，约每3周施用一次第一抗HER2抗体。在一些实施方案中，约每3周施用一次第二抗HER2抗体。在一些实施方案中，治疗所述受试者导致至少约85％的肿瘤生长抑制(TGI)指数。在一些实施方案中，治疗所述受试者导致约100％的TGI指数。在一些实施方案中，相对于基线，在向所述受试者施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物和至少一种抗HER2抗体之后，所述受试者中的一种或多种治疗效果得到改善。在一些实施方案中，所述一种或多种治疗效果选自：源自实体瘤的肿瘤的大小、客观反应率、反应持续时间、达到反应的时间、无进展存活期和总存活期。在一些实施方案中，相对于在施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物和至少一种抗HER2抗体之前源自实体瘤的肿瘤的大小，源自实体瘤的肿瘤的大小减小至少约10％、至少约15％、至少约20％、至少约25％、至少约30％、至少约35％、至少约40％、至少约45％、至少约50％、至少约60％、至少约70％或至少约80％。在一些实施方案中，所述客观反应率是至少约20％、至少约25％、至少约30％、至少约35％、至少约40％、至少约45％、至少约50％、至少约60％、至少约70％或至少约80％。在一些实施方案中，在施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物和至少一种抗HER2抗体之后，所述受试者展现出至少约2个月、至少约3个月、至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月、至少约10个月、至少约11个月、至少约12个月、至少约十八个月、至少约两年、至少约三年、至少约四年或至少约五年的无进展存活期。在一些实施方案中，在施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物和至少一种抗HER2抗体之后，所述受试者展现出至少约3个月、至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月、至少约10个月、至少约11个月、至少约12个月、至少约十八个月、至少约两年、至少约三年、至少约四年或至少约五年的总存活期。在一些实施方案中，在施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物和至少一种抗HER2抗体之后，对妥卡替尼的反应持续时间是至少约1个月、至少约2个月、至少约3个月、至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月、至少约10个月、至少约11个月、至少约12个月、至少约十八个月、至少约两年、至少约三年、至少约四年或至少约五年。在一些实施方案中，施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物增加实体瘤中HER2的总量。在一些实施方案中，通过蛋白质印迹分析来确定实体瘤中HER2的总量。在一些实施方案中，施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物增加实体瘤中质膜结合的HER2的量。在一些实施方案中，通过定量荧光激活细胞分选法(qFACS)来确定实体瘤中质膜结合的HER2的量。在一些实施方案中，施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物增加HER2在细胞表面的停留时间。在一些实施方案中，施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物增加质膜结合的HER2的内化。在一些实施方案中，施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物增加HER2的溶酶体降解。在一些实施方案中，所述受试者是人。

[0012] 本文还提供了一种增加实体瘤中HER2的总量的方法，所述方法包括向受试者施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物，其中施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物增加所述实体瘤中HER2的总量。在一些实施方案中，通过蛋白质印迹分析来确定实体瘤中HER2的总量。

[0013] 本文还提供了一种增加实体瘤中质膜结合的HER2的量的方法，所述方法包括向受试者施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物，其中施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物增加所述实体瘤中质膜结合的HER2的量。在一些实施方案中，通过定量荧光激活细胞分选法(qFACS)来确定实体瘤中质膜结合的HER2的量。

[0014] 本文还提供了一种增加HER2在实体瘤细胞表面的停留时间的方法，所述方法包括

向受试者施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物,其中施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物增加HER2在所述细胞表面的停留时间。

[0015] 本文还提供了一种增加实体瘤中质膜结合的HER2的内化的方法,所述方法包括向受试者施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物,其中施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物增加质膜结合的HER2的内化。

[0016] 本文还提供了一种增加实体瘤中HER2的溶酶体降解的方法,所述方法包括向受试者施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物,其中施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物增加HER2的溶酶体降解。

[0017] 本文还提供了一种试剂盒,所述试剂盒包含妥卡替尼或其盐或溶剂化物、至少一种抗HER2抗体、以及根据本文的任何实施方案使用试剂盒的说明书。在一些实施方案中,至少一种抗HER2抗体包含曲妥珠单抗。在一些实施方案中,至少一种抗HER2抗体包含帕妥珠单抗。

[0018] 应当理解,本文所述的多种实施方案的一种、一些或全部特性都可以组合以形成本发明的其他实施方案。本发明的这些和其他方面对于本领域技术人员将变得清楚。本发明的这些和其他实施方案由随后的具体实施方式进行进一步描述。

附图说明

[0019] 图1A-1H是一系列图表,显示用30nM或100nM剂量的妥卡替尼治疗后,在24小时和48小时的持续时间内,妥卡替尼的治疗增加了BT-474、SK-BR-3、HCC-1419和UACC-893细胞系中的总体HER2水平和质膜结合的HER2水平。

[0020] 图2A-2D是一系列示意图和图像,显示用妥卡替尼治疗增加了HER2在细胞表面的停留时间,随后是迅速内化和溶酶体处理。图2A显示使用曲妥珠单抗-AF488的HER2内化测定的示意图。图2B显示使用曲妥珠单抗-AF488的HER2内化测定的结果。图2C显示使用曲妥珠单抗-QF的HER2内化测定的示意图。图2D显示使用曲妥珠单抗-QF的HER2内化测定的结果(角中的小方框显示使用DAPI进行的细胞染色)。

具体实施方式

I.定义

[0021] 为了可以更容易地理解本公开文本,首先定义某些术语。如本申请所用,除非本文另外明确提供,否则以下术语中的每一个应具有下文所阐述的含义。另外的定义在整个申请中阐述。

[0022] 如本文所用的术语“一个/一种(a)”、“一个/一种(an)”或“所述(the)”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,除非上下文另外明确规定,否则单数形式“一个/一种(a)”、“一个/一种(an)”和“所述(the)”包括复数指示物。因此,例如,提及“一个细胞”包括多个此类细胞,并且提及“所述药剂”包括提及本领域技术人员已知的一种或多种药剂,等等。

[0023] 如本文所用的术语“或”通常应当非排他性地解释。例如,对“包含A或B的组合物”的主张典型地将呈现关于包含A和B两者的组合物的方面。然而,“或”应当被解释为排除那些无法在没有矛盾的情况下组合的所呈现的方面(例如,在9与10之间或在7与8之间的组合

物pH)。

[0024] 组“A或B”通常等同于“选自A和B”的组。

[0025] 术语“和/或”在用于本文的情况下被视为对两个指定特征或组分中的每一个与或不与另一个的具体公开。因此,如在本文中以短语如“A和/或B”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,如以短语如“A、B和/或C”使用的术语“和/或”旨在涵盖以下方面中的每一个: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);以及C(单独)。

[0026] 应理解,本文所述的本发明的方面和实施方案包括“包含方面和实施方案”、“由方面和实施方案组成”和/或“基本上由方面和实施方案组成”。

[0027] 如本文所用的术语“约”和“大约”通常应当意指在给定测量性质或准确性下测量的数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20%(%)以内,优选地在10%以内,更优选地在5%以内。对“约X”的任何提及明确地指示至少值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”旨在传授和提供对例如“0.98X”的主张限制的书面描述支持。特别是关于给定数量的术语“约”和“大约”涵盖并描述给定数量本身。

[0028] 可替代地,在生物系统中,术语“约”和“大约”可以意指在给定值的一个数量级之内、优选地在5倍之内、更优选地在2倍之内的值。除非另外说明,否则本文给出的数值数量是近似的,这意味着在没有确切说明时可以对术语“约”和“大约”进行推断。

[0029] 当“约”施加于数值范围的开始时,它适用于范围的两端。因此,“从约5%至20%”等同于“从约5%至约20%”。当“约”施加于一组值的第一值时,它适用于该组中的所有值。因此,“约7、9或11mg/kg”等同于“约7、约9或约11mg/kg”。

[0030] 如本文所用的术语“包含”通常应当被解释为不排除另外的成分。例如,对“包含A的组合物”的主张将覆盖包括A和B;A、B和C;A、B、C和D;A、B、C、D和E等的组合物。

[0031] 除非另外定义,否则本文所使用的所有技术和科学术语均具有与本公开文本所涉及领域的普通技术人员通常所理解的相同的含义。例如,Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology,Juo,Pei-Show,第2版,2002,CRC Press;The Dictionary of Cell and Molecular Biology,第3版,1999,Academic Press;以及Oxford Dictionary Of Biochemistry And Molecular Biology,修订版,2000,Oxford University Press为技术人员提供了本公开文本中所用的许多术语的通用词典。

[0032] 单位、前缀和符号以其国际单位制(SI)认可的形式表示。数值范围包含限定范围的数字。本文提供的标题不是对本公开文本的各个方面的限制,所述各个方面可以通过参考说明书作为整体而获得。因此,通过从整体上参考说明书,可以更全面地定义下文紧接着定义的术语。

[0033] 如本文所用,术语“共同施用”包括依序或同时施用两种或更多种结构不同的化合物。例如,两种或更多种结构不同的药学活性化合物可以通过以下方式来共同施用:施用适于口服施用的药物组合物,所述药物组合物含有两种或更多种结构不同的活性药学活性化合物。作为另一个例子,两种或更多种结构不同的化合物可以通过以下方式来共同施用:施用一种化合物,然后施用另一种化合物。所述两种或更多种结构不同的化合物可以包括抗HER2抗体和妥卡替尼。在一些情况下,将共同施用的化合物通过相同的途径施用。在其他情

况下，将共同施用的化合物经由不同的途径施用。例如，一种化合物可以口服施用，并且另一种化合物可以经由静脉内、肌内、皮下或腹膜内注射例如依序地或同时地施用。可以这样施用同时或依序施用的化合物或组合物，使得抗HER2抗体和妥卡替尼以有效浓度同时存在于受试者中或细胞中。

[0034] “癌症”是指一组广泛的以体内异常细胞的不受控制的生长为特征的各种疾病。“癌症”或“癌组织”可以包括肿瘤。不受调节的细胞分裂和生长导致恶性肿瘤的形成，所述恶性肿瘤侵入邻近组织并且还可以通过淋巴系统或血流转移至身体的远端部位。在转移后，远端肿瘤可以说是“源自”转移前肿瘤。例如，“源自乳腺癌的肿瘤”是指作为转移乳腺癌的结果的肿瘤。

[0035] 在癌症的背景下，术语“分期”是指癌症程度的分类。在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经转移至其他位点。区分一个分期与另一个分期的特定标准和参数可能根据癌症的类型而变化。例如，使用癌症分期来帮助确定预后或鉴定最适当的一种或多种治疗选择。

[0036] 癌症分期系统的一个非限制性例子称为“TNM”系统。在TNM系统中，“T”是指主要肿瘤的大小和范围，“N”是指癌症已经扩散至的附近淋巴结的数量，并且“M”是指癌症是否已经转移。“TX”表示无法测量主要肿瘤，“T0”表示无法发现主要肿瘤，并且“T1”、“T2”、“T3”和“T4”表示主要肿瘤的大小或程度，其中较大的数字对应于较大的肿瘤或生长至附近组织中的肿瘤。“NX”表示无法测量附近淋巴结中的癌症，“N0”表示附近淋巴结中没有癌症，并且“N1”、“N2”、“N3”和“N4”表示癌症已经扩散至的淋巴结的数量和位置，其中较大的数字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”表示尚未发生转移，并且“M1”表示癌症已经转移至身体的其他部位。

[0037] 作为癌症分期系统的另一个非限制性例子，癌症被分类或分级为具有以下五期之一：“0期”、“I期”、“II期”、“III期”或“IV期”。0期表示存在异常细胞，但尚未扩散至附近组织。这也通常称为原位癌(CIS)。CIS不是癌症，但随后可能发展为癌症。I期、II期和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经扩散至附近组织的肿瘤。IV期表示癌症已经转移。本领域技术人员应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。

[0038] 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类型的癌症的发生和进展中起重要作用，所述侵袭性类型的癌症包括结直肠癌、胃癌、肺癌(例如，非小细胞肺癌(NSCLC))、胆癌(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例子以GenBank参考号NP_001005862、NP_001289936、NP_001289937、NP_001289938和NP_004448示出。HER2肽序列的非限制性例子以GenBank参考号NP_001005862、NP_001276865、NP_001276866、NP_001276867和NP_004439示出。

[0039] 当HER2在细胞中或细胞上扩增或过表达时，所述细胞称为“HER2阳性”。HER2阳性细胞中HER2扩增或过表达的水平通常表示为范围为从0至3的得分(即，HER20、HER2 1+、HER2 2+或HER2 3+)，其中较高的得分对应于较大的表达程度。Mol Biol Int.2014:852748

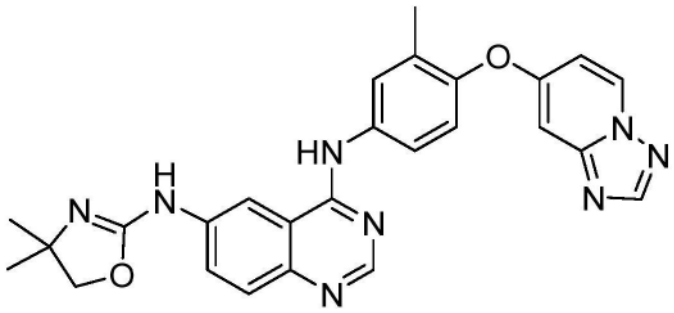
(2014)。所述评分方法可以基于如通过免疫组织化学确定的细胞膜染色模式并且如下：

i.3+:HER2表达阳性,侵袭性肿瘤细胞的均匀强烈膜染色超过30％；

ii.2+:HER2蛋白表达模棱两可,完全膜染色,其强度不均匀或弱但在至少10％的细胞中具有周向分布；

iii.0或1+:HER2蛋白表达阴性。

[0040] 术语“妥卡替尼”(也称为ONT-380和ARRY-380)是指抑制或阻断HER2激活的小分子酪氨酸激酶抑制剂。妥卡替尼具有以下结构：



。

[0041] 术语“抗HER2抗体”是指与HER2蛋白结合的抗体。用于治疗癌症的抗HER2抗体通常是单克隆的,但所述术语不排除多克隆抗体。抗HER2抗体通过各种机制抑制HER2激活或下游信号传导。作为非限制性例子,抗HER2抗体可以阻止配体结合、受体激活或受体信号传播,导致HER2表达或向细胞表面的定位减少,抑制HER2裂解,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抗体的非限制性例子包括曲妥珠单抗、帕妥珠单抗、阿多曲妥珠单抗-恩美坦新(ado-trastuzumab emtansine)(也称为T-DM1)、马格妥昔单抗(margetuximab)及其组合。

[0042] 术语“化学治疗剂”是指可用于治疗或改善癌症或其症状的一组化合物。在一些实施方案中,化学治疗剂包括烷基化抗肿瘤药(例如,氮芥类,如氮芥(mechlorathamine)、异环磷酰胺、美法仑、苯丁酸氮芥和环磷酰胺;烷基磺酸酯类,如白消安;亚硝基脲类,如链脲佐菌素、卡莫司汀和洛莫司汀;三嗪类,如达卡巴嗪和替莫唑胺;以及乙烯亚胺类,如噻替哌和六甲蜜胺),抗代谢药(参见下文),抗肿瘤抗生素(例如,蒽环类,如柔红霉素、阿霉素、表柔比星、伊达比星和戊柔比星;博莱霉素;丝裂霉素C,米托蒽醌和放线菌素),芳香酶抑制剂(例如,甾体抑制剂,如依西美坦;和非甾体抑制剂,如阿那曲唑和来曲唑),激酶抑制剂(例如,酪氨酸激酶抑制剂,如伊马替尼、吉非替尼、厄洛替尼、拉帕替尼、尼洛替尼、舒尼替尼和索拉非尼;以及例如,博舒替尼、来那替尼、瓦他拉尼和托舍拉尼(toceranib)),mTor抑制剂(例如,雷帕霉素及其类似物,如坦罗莫司(temsirolimus)、依维莫司和利罗莫司(ridaforolimus);双重PIcK/mTOR抑制剂;以及ATP竞争性mTOR抑制剂,如沙帕舍替(sapanisertib)),视黄醇类(例如,维A酸、阿利维A酸、蓓萨罗丁和异维A酸),拓扑异构酶抑制剂(例如,阿霉素、依托泊苷、替尼泊苷、米托蒽醌、新生霉素、美巴龙(merbaron)、阿柔比星、喜树碱和喜树碱前药或衍生物,如伊立替康和拓扑替康)以及植物生物碱(例如,长春花生物碱长春碱、长春瑞滨、长春新碱和长春地辛;紫杉烷,如多西他赛和紫杉醇)。

[0043] 术语“肿瘤生长抑制(TGI)指数”是指用于表示当与未治疗的对照相比时,药剂(例如,本文所述的妥卡替尼、本文所述的抗HER2抗体或其组合)抑制肿瘤生长的程度的值。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：

$$TGI = 1 - \left(\frac{体积_{治疗的(Tx第X天)} - 体积_{治疗的(Tx第0天)}}{体积_{对照(Tx第X天)} - 体积_{对照(Tx第0天)}} \right) \times 100\%,$$

其中“Tx第0天”表示施用治疗的第一天(即,施用实验疗法或对照疗法(例如,仅媒介物)的第一天),并且“Tx第X天”表示第0天后的X天数。通常,使用治疗组和对照组的平均体积。作为非限制性例子,在研究第0天对应于“Tx第0天”并且在研究第28天(即,“Tx第28天”)计算TGI指数的实验中,如果在研究第0天两组的平均肿瘤体积均是250mm^{3}并且实验组和对照组的平均肿瘤体积分别是125mm^{3}和750mm^3,则第28天的TGI指数是125%。

[0044] 如本文所用,术语“协同的”或“协同”是指当施用组分或药剂的组合(例如,妥卡替尼和至少一种抗HER2抗体的组合)产生如下效果(例如,肿瘤生长的抑制、生存时间的延长)时观察到的结果,所述效果大于基于单独组分的累加特性或效果所预期的效果。在一些实施方案中,通过进行Bliss分析来确定协同作用(参见例如,Foucquier等人Pharmacol.Res.Perspect.(2015)3(3):e00149;将其出于所有目的通过引用以其整体特此并入)。Bliss独立性模型假设药物效果是概率过程的结果,并且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),但每种药物都有助于共同的结果)。根据Bliss独立性模型,使用以下公式计算两种药物的组合的预测的效果:

$E_{AB}=E_A+E_B-E_A\times E_B$,

其中E_A和E_B分别表示药物A和B的效果,并且E_{AB}表示药物A和B的组合的效果。当观察到的组合的效果大于预测的效果E_{AB}时,则认为这两种药物的组合是协同的。当观察到的组合的效果等于E_{AB}时,则认为这两种药物的组合的效果是累加的。可替代地,当观察到的组合的效果小于E_{AB}时,则认为这两种药物的组合是拮抗的。

[0045] 观察到的药物组合的效果可以是基于例如TGI指数、肿瘤大小(例如,体积、质量)、在两个或更多个时间点之间(例如,在施用治疗的第一天与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、在两个或更多个时间点之间(例如,在施用治疗的第一天与首次施用治疗后的特定天数之间)肿瘤大小(例如,体积、质量)的变化率或者受试者或受试者群体的生存时间。当将TGI指数视为观察到的药物组合的效果的量度时,可以在一个或多个时间点确定TGI指数。当在两个或更多个时间点确定TGI指数时,在一些情况下,可以将多个TGI指数的平均或中位值用作观察到的效果的量度。此外,TGI指数可以在单名受试者或受试者群体中确定。当在群体中确定TGI指数时,可以将群体中的平均或中位TGI指数(例如,在一个或多个时间点)用作观察到的效果的量度。当将肿瘤大小或肿瘤生长速率用作观察到的效果的量度时,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,对于受试者在两个或更多个时间点,或在受试者群体中在一个或多个时间点,确定平均或中位肿瘤大小或肿瘤生长速率。当在群体中测量存活时间时,可以将平均或中位存活时间用作观察到的效果的量度。

[0046] 预测的组合效果E_{AB}可以使用构成组合的药物(例如,妥卡替尼和至少一种抗HER2抗体)的单个剂量或多个剂量来计算。在一些实施方案中,预测的组合效果E_{AB}仅使用每种药物A和B(例如,妥卡替尼和至少一种抗HER2抗体)的单个剂量来计算,并且值E_A和E_B是基于当作为单一药剂施用时观察到的每种药物的效果。当E_A和E_B的值是基于作为单一药剂施用药物A和B的观察到的效果时,E_A和E_B可以是基于例如TGI指数、在一个或多个时间点测量的肿

瘤大小(例如,体积、质量)、在两个或更多个时间点之间(例如,在施用治疗的第一天与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、在两个或更多个时间点之间(例如,在施用治疗的第一天与首次施用治疗后的特定天数之间)肿瘤大小(例如,体积、质量)的变化率或每个治疗组中的受试者或受试者群体的生存时间。

[0047] 当将TGI指数视为观察到的效果的量度时,可以在一个或多个时间点确定TGI指数。当在两个或更多个时间点确定TGI指数时,在一些情况下,可以将平均或中位值用作观察到的效果的量度。此外,TGI指数可以在每个治疗组中的单名受试者或受试者群体中确定。当在受试者群体中确定TGI指数时,可以将每个群体中的平均或中位TGI指数(例如,在一个或多个时间点)用作观察到的效果的量度。当将肿瘤大小或肿瘤生长速率用作观察到的效果的量度时,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,对于受试者在两个或更多个时间点,或在受试者群体中在一个或多个时间点,确定平均或中位肿瘤大小或肿瘤生长速率。当在群体中测量存活时间时,可以将平均或中位存活时间用作观察到的效果的量度。

[0048] 在一些实施方案中,预测的组合效果E_{AB}使用一定范围的剂量来计算(即,当作为单一药剂施用时,在多个剂量下观察每种药物的效果,并且使用在多个剂量下观察到的效果来确定在特定剂量下的预测的组合效果)。作为非限制性例子,可以使用根据以下公式计算的E_A和E_B的值来计算E_{AB}:

$$E_A = E_{Amax} \times \frac{a^p}{A_{50}^p + a^p}$$

$$E_B = E_{Bmax} \times \frac{b^q}{B_{50}^q + b^q},$$

其中E_{Amax}和E_{Bmax}分别是药物A和B的最大效果,A_{50}和B_{50}分别是药物A和B的半最大有效剂量,a和b分别是药物A和B的施用剂量,并且p和q是分别从药物A和B的剂量-反应曲线的形状得出的系数(参见例如,Foucquier等人Pharmacol.Res.Perspect.(2015)3(3):e00149)。

[0049] 在一些实施方案中,当两种或更多种药物的组合产生的观察到的TGI指数大于药物组合的预测的TGI指数(例如,当预测的TGI指数是基于药物产生累加的组合效果的假设时)时,认为所述组合是协同的。在一些情况下,当观察到的TGI指数比药物的组合的预测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,认为所述组合是协同的。

[0050] 在一些实施方案中,使用肿瘤生长速率(例如,肿瘤的大小(例如,体积、质量)的变化率)来确定药物组合是否是协同的(例如,当肿瘤生长速率比在药物组合产生累加效果时所预期的缓慢时,药物组合是协同的)。在其他实施方案中,使用生存时间来确定药物组合是否是协同的(例如,当受试者或受试者群体的生存时间比在药物组合产生累加效果时所预期的长时,药物组合是协同的)。

[0051] 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处理,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、病症或生化指标的发作、进展、发展、严重程度或复发。在一些实施方案中,所述疾病是癌症。

[0052] “受试者”包括任何人或非人动物。术语“非人动物”包括但不限于脊椎动物，如非人灵长类动物、绵羊、狗和啮齿动物(如小鼠、大鼠和豚鼠)。在一些实施方案中，所述受试者是人。术语“受试者”和“患者”和“个体”在本文中可互换使用。

[0053] 药物或治疗剂的“有效量”或“治疗有效量”或“治疗有效剂量”是药物在单独地或与另一种治疗剂组合使用时，保护受试者免于疾病的发作或者促进疾病消退的任何量，所述疾病消退是通过疾病症状的严重程度的降低、无疾病症状时期的频率和持续时间的增加或对由于疾病困扰引起的损伤或残疾的预防所证实。可以使用熟练从业人员已知的各种方法评价治疗剂促进疾病消退的能力，如在临床试验期间在人类受试者中、在预测在人中的功效的动物模型系统中或通过在体外测定中测定药剂的活性来评价。

[0054] 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)，在经治疗的受试者(例如，一名或多名经治疗的受试者)中治疗有效量的抗癌剂将细胞生长或肿瘤生长抑制至少约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)，在经治疗的受试者(例如，一名或多名经治疗的受试者)中治疗有效量的抗癌剂将细胞生长或肿瘤生长抑制100％。

[0055] 在本公开文本的其他实施方案中，可以观察到肿瘤消退并且持续至少约20天、至少约30天、至少约40天、至少约50天或至少约60天的时间段。

[0056] 药物(例如，妥卡替尼)的治疗有效量包括“预防有效量”，它是药物在单独地或与抗癌剂组合施用至具有患上癌症(例如，患有癌变前病症的受试者)或遭受癌症复发的风险的受试者时抑制癌症的发生或复发的任何量。在一些实施方案中，所述预防有效量完全防止癌症的发生或复发。“抑制”癌症的发生或复发意指减小癌症发生或复发的可能性，或者完全预防癌症的发生或复发。

[0057] 如本文所用，“亚治疗剂量”意指治疗性化合物(例如，妥卡替尼)的如下剂量，所述剂量低于所述治疗性化合物在单独施用以治疗过度增殖性疾病(例如，癌症)时的通常或典型剂量。

[0058] 举例来说，“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至消除癌症的程度。“促进癌症消退”意味着，单独地或与抗癌剂组合施用有效量的药物导致肿瘤生长或大小的减小、肿瘤坏死、至少一种疾病症状的严重程度的降低、无疾病症状时期的频率和持续时间的增加或对由于疾病困扰引起的损伤或残疾的预防。此外，关于治疗的术语“有效的”和“有效性”包括药理学有效性和生理学安全性二者。药理学有效性是指药物促进患者中癌症消退的能力。生理学安全性是指由药物的施用引起的在细胞、器官和/或生物体水平上的毒性或其他不良生理学影响的水平(不良效应)。

[0059] “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，与施用期开始时的大小相比，肿瘤大小可能保持相同或更小。在一些实施方案中，持续反应的持续时间与治疗持续时间至少相同，或者是治疗持续时间的至少1.5倍、2.0倍、2.5倍或3倍长。

[0060] 如本文所用，“完全反应”或“CR”是指所有靶病变的消失；“部分反应”或“PR”是指靶病变的最长直径之和(SLD)降低至少30％，以基线SLD为参考；并且“疾病稳定”或“SD”是指以自治疗开始以来的最小SLD为参考，靶病变既没有足够缩小以符合PR，也没有足够增加

以符合PD。

[0061] 如本文所用，“无进展存活期”或“PFS”是指在治疗期间和之后，所治疗的疾病(例如，癌症)没有恶化的时间长度。无进展存活期可以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疾病稳定的时间量。

[0062] 如本文所用，“客观反应率”或“ORR”是指完全反应(CR)率和部分反应(PR)率的总和。

[0063] 如本文所用，“总存活率”或“OS”是指组中在特定持续时间之后可能存活的个体的百分比。

[0064] 如本文所提及，术语“基于体重的剂量”意味着，基于受试者的体重来计算施用至受试者的剂量。例如，当体重为60kg的受试者需要6.0mg/kg的药剂(如曲妥珠单抗)时，可以计算适当量的药剂(即，360mg)并将其用于向所述受试者的施用。

[0065] 关于本公开文本的方法的术语“固定剂量”的使用意味着，将两种或更多种不同的药剂(例如，妥卡替尼和抗HER2抗体)以彼此的特定(固定)比率施用至受试者。在一些实施方案中，固定剂量是基于药剂的量(例如，mg)。在某些实施方案中，固定剂量是基于药剂的浓度(例如，mg/ml)。例如，1:2比率的施用至受试者的妥卡替尼与抗HER2抗体可以意指将约300mg的妥卡替尼和约600mg的至少一种抗HER2抗体或约3mg/ml的妥卡替尼和约6mg/ml的至少一种抗HER2抗体施用至受试者。

[0066] 关于本公开文本的方法和剂量的术语“平剂量”的使用意指在不考虑受试者的体重或体表面积(BSA)的情况下施用至受试者的剂量。因此，平剂量不以mg/kg剂量提供，而是以药剂(例如，妥卡替尼或抗HER2抗体)的绝对量提供。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妥卡替尼(例如，300mg)。

[0067] 短语“药学上可接受的”表明物质或组合物必须在化学和/或毒理学上与构成配制品的其他成分和/或用其治疗的哺乳动物相容。

[0068] 如本文所用，术语“药学上可接受的载体”是指有助于向细胞、生物体或受试者施用活性剂的物质。“药学上可接受的载体”是指可以包括在本发明的组合物中并且不会对受试者造成显著不利的毒理学作用的载体或赋形剂。药学上可接受的载体的非限制性例子包括水、NaCl、生理盐水溶液、乳酸林格氏液、生理蔗糖、生理葡萄糖、粘合剂、填充剂、崩解剂、润滑剂、包衣、甜味剂、调味剂和着色剂、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。载体还可以是用于为配制品提供稳定性、无菌性和等渗性的物质(例如，抗微生物防腐剂、抗氧化剂、螯合剂和缓冲剂)，用于防止微生物作用的物质(例如，抗微生物剂和抗真菌剂，如对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸等)或用于为配制品提供食用调味剂的物质等。在一些情况下，载体是促进小分子药物或抗体传递至靶细胞或组织的药剂。本领域技术人员应认识到其他药物载体也可用于本发明。

[0069] 如本文所用，短语“药学上可接受的盐”是指本发明化合物的药学上可接受的有机盐或无机盐。示例性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、酸式磷酸盐、异烟酸盐、乳酸盐、水杨酸盐、酸式柠檬酸盐、酒石酸盐、油酸盐、丹宁酸盐、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、葡糖酸盐、葡糖醛酸盐、糖酸盐、甲酸盐、苯甲酸盐、谷氨酸盐、甲基磺酸盐“甲磺酸盐”、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐、双羟萘酸(即，4,4’-亚甲基-双-(2-羟基-

3-萘甲酸))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,如乙酸根离子、琥珀酸根离子或其他抗衡离子。抗衡离子可以是使母体化合物上的电荷稳定化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具有多于一个带电荷的原子。多个带电荷的原子是药学上可接受的盐的一部分的例子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个或多个带电荷的原子和/或一个或多个抗衡离子。

[0070] "施用(administering)"或"施用(administration)"是指使用本领域技术人员已知的多种方法和递送系统中的任一种将治疗剂物理引入受试者。示例性施用途径包括口服、静脉内、肌内、皮下、腹膜内、脊柱或其他肠胃外施用途径,例如通过注射或输注(例如,静脉内输注)。如本文所用的短语"肠胃外施用"意指除了肠施用和外用施用之外,通常通过注射的施用模式,并且包括而不限于静脉内、肌内、动脉内、鞘内、淋巴管内、病灶内、囊内、眼眶内、心脏内、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、硬膜外和胸骨内注射和输注以及体内电穿孔。可以经由非肠胃外途径或口服施用治疗剂。其他非肠胃外途径包括外用、表皮或粘膜施用途径,例如鼻内、阴道、直肠、舌下或外用。施用还可以例如进行一次、多次和/或经一个或多个延长的时间段。

[0071] 在本文中可互换使用的术语"基线"或"基线值"可以是指在施用疗法前或在施用疗法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,以便确定本文考虑的疾病(例如,癌症)的症状的减轻或改善。在本文中可互换使用的术语"参考"或"参考值"可以是指在施用疗法后症状的测量或表征。可以在剂量方案或治疗周期期间或在剂量方案或治疗周期完成时测量一次或多次参考值。"参考值"可以是绝对值;相对值;具有上限和/或下限的值;值范围;平均值;中位值;均值;或与基线值相比的值。

[0072] 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;值范围;平均值;中位值;均值;或与参考值相比的值。可以从一名个体、两名不同的个体或一组个体(例如,一组两名、三名、四名、五名或更多名个体)获得参考值和/或基线值。

[0073] 如本文所用的术语"单一疗法"意味着,妥卡替尼或其盐或溶剂化物是在治疗周期期间向受试者施用的唯一抗癌剂。然而,可以向受试者施用其他治疗剂。例如,可以在单一疗法期期间施用向患有癌症的受试者施用以治疗与癌症相关的症状但不是潜在癌症本身的抗炎剂或其他药剂,所述症状包括例如炎症、疼痛、体重减轻和全身不适。

[0074] 如本文所用的"不良事件"(AE)是与使用药物治疗相关的任何不利且通常是无意或不希望的体征(包括异常的实验室发现)、症状或疾病。药物治疗可能具有一种或多种相关的AE,并且每种AE可能具有相同或不同分级的严重程度。提及能够"改变不良事件"的方法意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/或严重程度的治疗方案。

[0075] 如本文所用的"严重不良事件"或"SAE"是满足以下标准之一的不良事件:

- 致命或危及生命(如在严重不良事件的定义中所用,"危及生命"是指患者在事件发生时有死亡风险的事件;它不是指假设其在更严重时可能会导致死亡的事件。
- 导致持续性或显著的残疾/无能
- 构成先天性异常/出生缺陷
- 具有医学显著性,即定义为危害患者或可能需要医疗或手术干预以防止以上列

出的结局之一的事件。在决定AE是否“具有医学显著性”时，必须进行医学和科学判断

• 需要住院治疗或延长现有住院治疗，不包括以下情况：1)常规治疗或监测潜在疾病，与病症的任何恶化无关；2)对与研究中适应证无关且自签署知情同意书以来未恶化过的预先存在的病症进行选择性或预先计划的治疗；以及3)在患者总体状况没有任何恶化的情况下的社会原因和临时看护。

[0076] 如本文所用的术语“约每周一次”、“约每两周一次”或任何其他类似的给药间隔术语意指近似数。“约每周一次”可以包括每七天±一天，即每六天至每八天。“约每两周一次”可以包括每十四天±两天，即每十二天至每十六天。“约每三周一次”可以包括每二十一天±三天，即每十八天至每二十四天。类似的近似法适用于例如约每四周一次、约每五周一次、约每六周一次和约每十二周一次。在一些实施方案中，约每六周一次或约每十二周一次的给药间隔分别意味着，可以在第一周的任何日期施用第一剂量，然后可以在第六周或第十二周的任何日期施用下一剂量。在其他实施方案中，约每六周一次或约每十二周一次的给药间隔分别意味着，在第一周的特定日期(例如，星期一)施用第一剂量，然后在第六周或第十二周的相同日期(即，星期一)施用下一剂量。

[0077] 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，并且在适当时包括它们的分数(如整数的十分之一和百分之一)，除非另外指示。

[0078] 在以下小节中进一步详细描述了本公开文本的各个方面。

II.实施方案的描述

A.用妥卡替尼和至少一种抗HER2抗体治疗实体瘤的方法

[0079] 在一个方面，本发明提供了一种用于治疗受试者的实体瘤的方法，所述方法包括向所述受试者施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物和至少一种抗HER2抗体的组合，其中所述实体瘤具有一种或多种HER2改变。在一个方面，本发明提供了一种用于治疗受试者的实体瘤的方法，所述方法包括向所述受试者施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物和至少一种抗HER2抗体的组合，其中所述实体瘤包含HER2改变。在一个方面，本发明提供了一种用于治疗受试者的实体瘤的方法，所述方法包括向所述受试者施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物和至少一种抗HER2抗体的组合，其中所述实体瘤包含HER2改变，其中所述受试者在施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物和至少一种抗HER2抗体之后展现出至少1个月的无进展存活期(PFS)。在一个方面，本发明提供了一种用于治疗受试者的实体瘤的方法，所述方法包括向所述受试者施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物和至少一种抗HER2抗体的组合，其中所述实体瘤具有一种或多种HER2改变，其中所述受试者在施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物和至少一种抗HER2抗体之后展现出至少1个月的无进展存活期(PFS)。在一些实施方案中，所述受试者在施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物和至少一种抗HER2抗体之后展现出至少2个月的PFS。在一些实施方案中，所述受试者在施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物和至少一种抗HER2抗体之后展现出至少3个月的PFS。在一些实施方案中，所述受试者在施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物和至少一种抗HER2抗体之后展现出至少4个月的PFS。在一些实施方案中，所述受试者在施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物和至少一种抗HER2抗体之后展现出至少5个月的PFS。在一些实施方案中，所述受试者在施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物和至少一种抗HER2抗体之后展现出至少6个月的PFS。在一些实施方案中，所述受试者在施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物和至少

一种抗HER2抗体之后展现出至少7个月的PFS。在一些实施方案中，所述受试者在施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物和至少一种抗HER2抗体之后展现出至少8个月的PFS。在一些实施方案中，所述受试者在施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物和至少一种抗HER2抗体之后展现出至少9个月的PFS。在一些实施方案中，所述受试者在施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物和至少一种抗HER2抗体之后展现出至少10个月的PFS。在一些实施方案中，所述受试者在施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物和至少一种抗HER2抗体之后展现出至少11个月的PFS。在一些实施方案中，所述受试者在施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物和至少一种抗HER2抗体之后展现出至少12个月的PFS。在一些实施方案中，所述受试者在施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物和至少一种抗HER2抗体之后展现出至少15个月的PFS。在一些实施方案中，所述受试者在施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物和至少一种抗HER2抗体之后展现出至少18个月的PFS。在一些实施方案中，所述受试者在施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物和至少一种抗HER2抗体之后展现出至少2年的PFS。在一些实施方案中，所述受试者在施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物和至少一种抗HER2抗体之后展现出至少3年的PFS。在一些实施方案中，所述受试者在施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物和至少一种抗HER2抗体之后展现出至少4年的PFS。在一些实施方案中，所述受试者在施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物和至少一种抗HER2抗体之后展现出至少5年的PFS。在一个方面，本发明提供了一种用于治疗受试者的实体瘤的方法，所述方法包括向所述受试者施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物和至少一种抗HER2抗体的组合，其中所述实体瘤包含HER2改变，其中所述受试者在施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物和至少一种抗HER2抗体之后展现出至少2个月的总存活期(OS)。在一个方面，本发明提供了一种用于治疗受试者的实体瘤的方法，所述方法包括向所述受试者施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物和至少一种抗HER2抗体的组合，其中所述实体瘤具有一种或多种HER2改变，其中所述受试者在施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物和至少一种抗HER2抗体之后展现出至少2个月的总存活期(OS)。在一些实施方案中，所述受试者在施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物和至少一种抗HER2抗体之后展现出至少3个月的OS。在一些实施方案中，所述受试者在施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物和至少一种抗HER2抗体之后展现出至少4个月的OS。在一些实施方案中，所述受试者在施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物和至少一种抗HER2抗体之后展现出至少5个月的OS。在一些实施方案中，所述受试者在施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物和至少一种抗HER2抗体之后展现出至少6个月的OS。在一些实施方案中，所述受试者在施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物和至少一种抗HER2抗体之后展现出至少7个月的OS。在一些实施方案中，所述受试者在施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物和至少一种抗HER2抗体之后展现出至少8个月的OS。在一些实施方案中，所述受试者在施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物和至少一种抗HER2抗体之后展现出至少9个月的OS。在一些实施方案中，所述受试者在施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物和至少一种抗HER2抗体之后展现出至少10个月的OS。在一些实施方案中，所述受试者在施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物和至少一种抗HER2抗体之后展现出至少11个月的OS。在一些实施方案中，所述受试者在施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物和至少一种抗HER2抗体之后展现出至少12个月的OS。在一些实施方案中，所述受试者在施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物和至少一种抗HER2抗体之后展现出至少15个月的OS。在一些实施方案中，所述受试者在施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物和至少一种抗HER2抗体之后展现出至少18个月的OS。在一些实施方案中，所述受试者在施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物和至少一种抗HER2抗体之

后展现出至少2年的OS。在一些实施方案中，所述受试者在施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物和至少一种抗HER2抗体之后展现出至少3年的OS。在一些实施方案中，所述受试者在施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物和至少一种抗HER2抗体之后展现出至少4年的OS。在一些实施方案中，所述受试者在施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物和至少一种抗HER2抗体之后展现出至少5年的OS。在一个方面，本发明提供了一种用于治疗受试者的实体瘤的方法，所述方法包括向所述受试者施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物和至少一种抗HER2抗体的组合，其中所述实体瘤包含HER2改变，其中与单独施用至少一种抗HER2抗体的受试者相比，所述受试者展现出大于10％的疾病进展风险降低。在一个方面，本发明提供了一种用于治疗受试者的实体瘤的方法，所述方法包括向所述受试者施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物和至少一种抗HER2抗体的组合，其中所述实体瘤具有一种或多种HER2改变，其中与单独施用至少一种抗HER2抗体的受试者相比，所述受试者展现出大于10％的疾病进展风险降低。在一些实施方案中，与单独施用至少一种抗HER2抗体的受试者相比，所述受试者展现出大于15％的疾病进展风险降低。在一些实施方案中，与单独施用至少一种抗HER2抗体的受试者相比，所述受试者展现出大于20％的疾病进展风险降低。在一些实施方案中，与单独施用至少一种抗HER2抗体的受试者相比，所述受试者展现出大于25％的疾病进展风险降低。在一些实施方案中，与单独施用至少一种抗HER2抗体的受试者相比，所述受试者展现出大于30％的疾病进展风险降低。在一些实施方案中，与单独施用至少一种抗HER2抗体的受试者相比，所述受试者展现出大于35％的疾病进展风险降低。在一些实施方案中，与单独施用至少一种抗HER2抗体的受试者相比，所述受试者展现出大于40％的疾病进展风险降低。在一些实施方案中，与单独施用至少一种抗HER2抗体的受试者相比，所述受试者展现出大于45％的疾病进展风险降低。在一些实施方案中，与单独施用至少一种抗HER2抗体的受试者相比，所述受试者展现出大于55％的疾病进展风险降低。在一些实施方案中，与单独施用至少一种抗HER2抗体的受试者相比，所述受试者展现出大于60％的疾病进展风险降低。在一些实施方案中，与单独施用至少一种抗HER2抗体的受试者相比，所述受试者展现出大于65％的疾病进展风险降低。在一些实施方案中，与单独施用至少一种抗HER2抗体的受试者相比，所述受试者展现出大于70％的疾病进展风险降低。在一些实施方案中，与单独施用至少一种抗HER2抗体的受试者相比，所述受试者展现出大于75％的疾病进展风险降低。在一些实施方案中，与单独施用至少一种抗HER2抗体的受试者相比，所述受试者展现出大于80％的疾病进展风险降低。在一个方面，本发明提供了一种用于治疗受试者的实体瘤的方法，所述方法包括向所述受试者施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物和至少一种抗HER2抗体的组合，其中所述实体瘤包含HER2改变，其中与单独施用至少一种抗HER2抗体的受试者相比，所述受试者展现出大于10％的死亡风险降低。在一个方面，本发明提供了一种用于治疗受试者的实体瘤的方法，所述方法包括向所述受试者施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物和至少一种抗HER2抗体的组合，其中所述实体瘤具有一种或多种HER2改变，其中与单独施用至少一种抗HER2抗体的受试者相比，所述受试者展现出大于10％的死亡风险降低。在一些实施方案中，与单独施用至少一种抗HER2抗体的受试者相比，所述受试者展现出大于15％的死亡风险降低。在一些实施方案中，与单独施用至少一种抗HER2抗体的受试者相比，所述受试者展现出大于20％的死亡风险降低。在一些实施方案中，与单独施用至少一种抗HER2抗体的受试者相比，所述受试者展现出大于25％的死亡风险降低。在一些实施方案中，与单独施用至少一种

抗HER2抗体的受试者相比，所述受试者展现出大于30％的死亡风险降低。在一些实施方案中，与单独施用至少一种抗HER2抗体的受试者相比，所述受试者展现出大于35％的死亡风险降低。在一些实施方案中，与单独施用至少一种抗HER2抗体的受试者相比，所述受试者展现出大于40％的死亡风险降低。在一些实施方案中，与单独施用至少一种抗HER2抗体的受试者相比，所述受试者展现出大于45％的死亡风险降低。在一些实施方案中，与单独施用至少一种抗HER2抗体的受试者相比，所述受试者展现出大于50％的死亡风险降低。在一些实施方案中，与单独施用至少一种抗HER2抗体的受试者相比，所述受试者展现出大于55％的死亡风险降低。在一些实施方案中，与单独施用至少一种抗HER2抗体的受试者相比，所述受试者展现出大于60％的死亡风险降低。在一些实施方案中，与单独施用至少一种抗HER2抗体的受试者相比，所述受试者展现出大于65％的死亡风险降低。在一些实施方案中，与单独施用至少一种抗HER2抗体的受试者相比，所述受试者展现出大于70％的死亡风险降低。在一个方面，本发明提供了一种用于治疗受试者的实体瘤的方法，所述方法包括向所述受试者施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物和至少一种抗HER2抗体的组合，其中所述实体瘤包含HER2改变，其中在施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物和至少一种抗HER2抗体九个月之后，所述受试者具有大于20％的估计PFS率。在一个方面，本发明提供了一种用于治疗受试者的实体瘤的方法，所述方法包括向所述受试者施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物和至少一种抗HER2抗体的组合，其中所述实体瘤具有一种或多种HER2改变，其中在施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物和至少一种抗HER2抗体九个月之后，所述受试者具有大于20％的估计PFS率。在一些实施方案中，所述受试者具有大于25％的估计PFS率。在一些实施方案中，所述受试者具有大于30％的估计PFS率。在一些实施方案中，所述受试者具有大于35％的估计PFS率。在一些实施方案中，所述受试者具有大于40％的估计PFS率。在一些实施方案中，所述受试者具有大于45％的估计PFS率。在一些实施方案中，所述受试者具有大于50％的估计PFS率。在一些实施方案中，所述受试者具有大于55％的估计PFS率。在一些实施方案中，所述受试者具有大于60％的估计PFS率。在一些实施方案中，所述受试者具有大于65％的估计PFS率。在一些实施方案中，所述受试者具有大于70％的估计PFS率。在一些实施方案中，所述受试者具有大于75％的估计PFS率。在一些实施方案中，所述受试者具有大于80％的估计PFS率。在一些实施方案中，所述受试者具有大于85％的估计PFS率。在一些实施方案中，所述受试者具有大于85％的估计PFS率。在一个方面，本发明提供了一种用于治疗受试者的实体瘤的方法，所述方法包括向所述受试者施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物和至少一种抗HER2抗体的组合，其中所述实体瘤包含HER2改变，其中在施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物和至少一种抗HER2抗体十二个月之后，所述受试者具有大于15％的估计PFS率。在一个方面，本发明提供了一种用于治疗受试者的实体瘤的方法，所述方法包括向所述受试者施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物和至少一种抗HER2抗体的组合，其中所述实体瘤具有一种或多种HER2改变，其中在施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物和至少一种抗HER2抗体十二个月之后，所述受试者具有大于15％的估计PFS率。在一些实施方案中，所述受试者具有大于20％的估计PFS率。在一些实施方案中，所述受试者具有大于25％的估计PFS率。在一些实施方案中，所述受试者具有大于30％的估计PFS率。在一些实施方案中，所述受试者具有大于35％的估计PFS率。在一些实施方案中，所述受试者具有大于40％的估计PFS率。在一些实施方案中，所述受试者具有大于45％的估计PFS率。在一些实施方案中，所述受试者具有大于50％的估计PFS率。在

一些实施方案中，所述受试者具有大于55％的估计PFS率。在一些实施方案中，所述受试者具有大于60％的估计PFS率。在一些实施方案中，所述受试者具有大于65％的估计PFS率。在一些实施方案中，所述受试者具有大于70％的估计PFS率。在一些实施方案中，所述受试者具有大于75％的估计PFS率。在一些实施方案中，所述受试者具有大于80％的估计PFS率。在一些实施方案中，所述受试者具有大于85％的估计PFS率。在一个方面，本发明提供了一种用于治疗受试者的实体瘤的方法，所述方法包括向所述受试者施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物和至少一种抗HER2抗体的组合，其中所述实体瘤包含HER2改变，其中在施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物和至少一种抗HER2抗体十五个月之后，所述受试者具有大于15％的估计PFS率。在一个方面，本发明提供了一种用于治疗受试者的实体瘤的方法，所述方法包括向所述受试者施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物和至少一种抗HER2抗体的组合，其中所述实体瘤具有一种或多种HER2改变，其中在施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物和至少一种抗HER2抗体十五个月之后，所述受试者具有大于15％的估计PFS率。在一些实施方案中，所述受试者具有大于20％的估计PFS率。在一些实施方案中，所述受试者具有大于25％的估计PFS率。在一些实施方案中，所述受试者具有大于30％的估计PFS率。在一些实施方案中，所述受试者具有大于35％的估计PFS率。在一些实施方案中，所述受试者具有大于40％的估计PFS率。在一些实施方案中，所述受试者具有大于45％的估计PFS率。在一些实施方案中，所述受试者具有大于50％的估计PFS率。在一些实施方案中，所述受试者具有大于55％的估计PFS率。在一些实施方案中，所述受试者具有大于60％的估计PFS率。在一些实施方案中，所述受试者具有大于65％的估计PFS率。在一些实施方案中，所述受试者具有大于70％的估计PFS率。在一些实施方案中，所述受试者具有大于75％的估计PFS率。在一些实施方案中，所述受试者具有大于80％的估计PFS率。在一些实施方案中，所述受试者具有大于85％的估计PFS率。在一个方面，本发明提供了一种用于治疗受试者的实体瘤的方法，所述方法包括向所述受试者施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物和至少一种抗HER2抗体的组合，其中所述实体瘤包含HER2改变，其中在施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物和至少一种抗HER2抗体二十四个月之后，所述受试者具有大于25％的估计OS率。在一个方面，本发明提供了一种用于治疗受试者的实体瘤的方法，所述方法包括向所述受试者施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物和至少一种抗HER2抗体的组合，其中所述实体瘤具有一种或多种HER2改变，其中在施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物和至少一种抗HER2抗体二十四个月之后，所述受试者具有大于25％的估计OS率。在一些实施方案中，所述受试者具有大于30％的估计OS率。在一些实施方案中，所述受试者具有大于35％的估计OS率。在一些实施方案中，所述受试者具有大于40％的估计OS率。在一些实施方案中，所述受试者具有大于45％的估计OS率。在一些实施方案中，所述受试者具有大于50％的估计OS率。在一些实施方案中，所述受试者具有大于55％的估计OS率。在一些实施方案中，所述受试者具有大于60％的估计OS率。在一些实施方案中，所述受试者具有大于65％的估计OS率。在一些实施方案中，所述受试者具有大于70％的估计OS率。在一些实施方案中，所述受试者具有大于75％的估计OS率。在一些实施方案中，所述受试者具有大于80％的估计OS率。在一个方面，本发明提供了一种用于治疗受试者的实体瘤的方法，所述方法包括向所述受试者施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物和至少一种抗HER2抗体的组合，其中所述实体瘤包含HER2改变，其中在施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物和至少一种抗HER2抗体三十个月之后，所述受试者具有大于20％的估计OS率。在一个方面，本发明提供了一种用于

治疗受试者的实体瘤的方法，所述方法包括向所述受试者施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物和至少一种抗HER2抗体的组合，其中所述实体瘤具有一种或多种HER2改变，其中在施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物和至少一种抗HER2抗体三十个月之后，所述受试者具有大于20％的估计OS率。在一些实施方案中，所述受试者具有大于25％的估计OS率。在一些实施方案中，所述受试者具有大于30％的估计OS率。在一些实施方案中，所述受试者具有大于35％的估计OS率。在一些实施方案中，所述受试者具有大于40％的估计OS率。在一些实施方案中，所述受试者具有大于45％的估计OS率。在一些实施方案中，所述受试者具有大于50％的估计OS率。在一些实施方案中，所述受试者具有大于55％的估计OS率。在一些实施方案中，所述受试者具有大于60％的估计OS率。在一些实施方案中，所述受试者具有大于65％的估计OS率。在一些实施方案中，所述受试者具有大于70％的估计OS率。在一些实施方案中，所述受试者具有大于75％的估计OS率。在一些实施方案中，所述受试者具有大于80％的估计OS率。在一些实施方案中，施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物增加实体瘤中HER2的总量。在一个方面，本发明提供了一种增加实体瘤中HER2的总量的方法，所述方法包括向受试者施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物，其中施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物增加所述实体瘤中HER2的总量。在一些实施方案中，通过蛋白质印迹分析来确定实体瘤中HER2的量。在一些实施方案中，通过免疫组织化学来确定实体瘤中HER2的量。在一些实施方案中，通过质谱法来确定实体瘤中HER2的量。在一些实施方案中，通过ELISA来确定实体瘤中HER2的量。在一些实施方案中，通过实时定量PCR(qRT-PCR)来确定实体瘤中HER2的量。在一些实施方案中，通过微阵列分析来确定实体瘤中HER2的量。在一些实施方案中，施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物增加实体瘤中质膜结合的HER2的量。在一个方面，本发明提供了一种增加实体瘤中质膜结合的HER2的量的方法，所述方法包括向受试者施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物，其中施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物增加实体瘤中质膜结合的HER2的量。在一些实施方案中，通过定量荧光激活细胞分选法(qFACS)来确定实体瘤中质膜结合的HER2的量。在一些实施方案中，施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物增加HER2在细胞表面的停留时间。在一个方面，本发明提供了一种增加HER2在实体瘤细胞表面的停留时间的方法，所述方法包括向受试者施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物，其中施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物增加HER2在所述细胞表面的停留时间。在一些实施方案中，施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物增加质膜结合的HER2的内化。在一个方面，本发明提供了一种增加实体瘤中质膜结合的HER2的内化的方法，所述方法包括向受试者施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物，其中施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物增加质膜结合的HER2的内化。在一些实施方案中，施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物增加HER2的溶酶体降解。在一个方面，本发明提供了一种增加实体瘤中HER2的溶酶体降解的方法，所述方法包括向受试者施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物，其中施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物增加HER2的溶酶体降解。在一些实施方案中，所述受试者是人。

[0080] 在一些实施方案中，所述一种或多种HER2改变是HER2突变。在一些，与人野生型HER2氨基酸序列相比，至少一个氨基酸取代、插入或缺失。在一些实施方案中，人野生型HER2包含氨基酸序列

MELAALCRWGLLLALLPPGAASTQVCTGTDMKLRLPASPETHLDMLRHLYQGCQVV
QGNLELTYLPTNASLSFLQDIQEVQGYVLIAHNQVRQVPLQRLRIVRGTQLFEDNYAL
AVLDNGDPLNNTTPVTGASPGGLRELQLRSLTEILKGGVLIQRNPQLCYQDTILWKDIF

HKNNQLALTLIDTNRSRACHPCSPMCKGSRCWGESSEDCQSLTRTVCAGGCARCKGP
LPTDCCHEQCAAGCTGPKHSDCLACLHFNHSGICELHCPALVTYNTDTFESMPNPEGR
YTFGASCVTACPYNYLSTDVGSCTLVCPLHNQEVTAEDGTQRCEKCSKPCARVCYGL
GMEHLREVRAVTSANIQEFAGCKKIFGSLAFLPESFDGDPASNTAPLQPEQLQVFETLE
EITGYLYISAWPDSLPDLSVFQNLQVIRGRILHNGAYSLTLQGLGISWLGLRSLRELGSG
LALIHHNTHLCFVHTVPWDQLFRNPHQALLHTANRPEDECVGEGLACHQLCARGHC
WGPGPTQCVNCSQFLRGQECVEECRVLQGLPREYVNARHCLPCHPECQPQNGSVTCF
GPEADQCVACAHYKDPPFCVARCPSGVKPDLSYMPIWKFPDEEGACQPCPINCTHSCV
DLDDKGCPAEQRASPLTSIISAVVGILLVVVLGVVFGILIKRRQQKIRKYTMRRLLQETE
LVEPLTPSGAMPNQAQMRILKETELRKVKVLGSGAFGTVYKGIWIPDGENVKIPVAIK
VLRENTSPKANKEILDEAYVMAGVGSPYVSRLLGICLTSTVQLVTQLMPYGCLLDHVR
ENRGRLGSQDLLNWCMQIAKGMSYLEDVRLVHRDLAARNVLVKSPNHVKITDFGLA
RLLDIDETEYHADGGKVPIKWMALESILRRRFTHQSDVWSYGVTVWELMTFGAKPYD
GIPAREIPDLLEKGERLPQPPICTIDVYMIMVKCWMIDSECRPRFRELVSEFSRMARDPQ
RFVVIQNEDLGPASPLDSTFYRSLLEDDDMGDLVDAEEYLVPQQGFFCPDPAPGAGG
MVHHRHRSSSTRSGGGDLTLGLEPSEEEAPRSPLAPSEGAGSDVFDGDLGMGAAKGLQSLPTHDPSPL
QRYSEDPTVPLPSETDGYVAPLTCSPQPEYVNQPDVRPQPPSPREGPLPAARPAGATLERPKTLSPGKNGVVKDVF
AFGGAVENPEYLTPQGGAAPQPHPPPAFSPAFDNLYYWDQDPPERGAPPSTFKGTPTAENPEYLGLDVPV(SEQ ID
NO:1)。在一些实施方案中,所述HER2突变是激活突变。在一些实施方案中,所述HER2突变导致组成型HER2激酶结构域激活。在一些实施方案中,所述HER2突变是细胞外结构域、激酶结构域、或跨膜/近膜结构域或其任何组合中的突变。在一些实施方案中,所述HER2突变是细胞外结构域中的突变。在一些实施方案中,所述HER2突变是细胞外结构域中的选自G309A、G309E、S310F、S310Y、C311R、C311S和C334S的突变。在一些实施方案中,细胞外结构域中的突变是G309A。在一些实施方案中,细胞外结构域中的突变是G309E。在一些实施方案中,细胞外结构域中的突变是S310F。在一些实施方案中,细胞外结构域中的突变是S310Y。在一些实施方案中,细胞外结构域中的突变是C311R。在一些实施方案中,细胞外结构域中的突变是C311S。在一些实施方案中,细胞外结构域中的突变是C334S。在一些实施方案中,所述HER2突变是激酶结构域中的突变。在一些实施方案中,所述HER2突变是在激酶结构域中的选自Y772、G776、G778和T798的氨基酸残基处的突变。在一些实施方案中,激酶结构域中的突变是Y772。在一些实施方案中,激酶结构域中的突变是G776。在一些实施方案中,G776处的突变是G776 YVMA插入(G776 ins YVMA)。HER2的G776 ins YVMA突变形式是这样的突变体,其中YVMA(酪氨酸、缬氨酸、甲硫氨酸、丙氨酸)(其为HER2蛋白的772至775位的氨基酸序列)发生再一次重复(也称为“Y772_A775dup”或“A775_G776insYVMA”)。Nature.2004年9月30日;431(7008):525-6;以及Cancer Res.2005年3月1日;65(5):1642-6。在一些实施方案中,激酶结构域中的突变是G778。在一些实施方案中,激酶结构域中的突变是T798。在实施方案中,所述HER2突变是激酶结构域中的选自T733I、L755P、L755S、I767M、L768S、D769N、D769Y、D769H、V777L、V777M、L841V、V842I、N857S、T862A、L869R、H878Y和R896C的突变。在一些实施方案中,激酶结构域中的突变是T733I。在一些实施方案中,激酶结构域中的突变是L755P。在一些实施方案中,激酶结构域中的突变是L755S。在一些实施方案中,激酶结构域

中的突变是I767M。在一些实施方案中，激酶结构域中的突变是L768S。在一些实施方案中，激酶结构域中的突变是D769N。在一些实施方案中，激酶结构域中的突变是D769Y。在一些实施方案中，激酶结构域中的突变是D769H。在一些实施方案中，激酶结构域中的突变是V777L。在一些实施方案中，激酶结构域中的突变是V777M。在一些实施方案中，激酶结构域中的突变是L841V。在一些实施方案中，激酶结构域中的突变是V842I。在一些实施方案中，激酶结构域中的突变是N857S。在一些实施方案中，激酶结构域中的突变是T862A。在一些实施方案中，激酶结构域中的突变是L869R。在一些实施方案中，激酶结构域中的突变是H878Y。在一些实施方案中，激酶结构域中的突变是R896C。在一些实施方案中，所述HER2突变是跨膜/近膜结构域中的突变。在一些实施方案中，所述HER2突变是在激酶结构域中的氨基酸残基V697处的突变。在一些实施方案中，所述HER2突变是跨膜/近膜结构域中的选自S653C、I655V、V659E、G660D和R678Q的突变。在一些实施方案中，跨膜/近膜结构域中的突变是S653C。在一些实施方案中，跨膜/近膜结构域中的突变是I655V。在一些实施方案中，跨膜/近膜结构域中的突变是V659E。在一些实施方案中，跨膜/近膜结构域中的突变是G660D。在一些实施方案中，跨膜/近膜结构域中的突变是R678Q。在一些实施方案中，所述癌症没有HER2扩增。在一些实施方案中，所述癌症已经被确定为不包含HER2扩增。在一些实施方案中，通过IHC来确定HER2扩增。在一些实施方案中，所述癌症具有0的HER2扩增得分，其中通过IHC来确定HER2扩增得分。在一些实施方案中，所述癌症具有1+的HER2扩增得分，其中通过IHC来确定HER2扩增得分。在一些实施方案中，所述癌症具有0或1+的HER2扩增得分，其中通过IHC来确定HER2扩增得分。在一些实施方案中，如果如通过IHC确定所述癌症具有0的得分，则HER2没有扩增。在一些实施方案中，如果如通过IHC确定所述癌症具有1+的得分，则HER2没有扩增。在一些实施方案中，通过DNA测序来确定HER2突变。在一些实施方案中，通过RNA测序来确定HER2突变。在一些实施方案中，通过使用下一代测序(NGS)来确定HER2突变。在一些实施方案中，通过聚合酶链式反应(PCR)来确定HER2突变。

[0081] 在一些实施方案中，所述一种或多种HER2改变是HER2过表达/扩增。在一些实施方案中，所述癌症具有2+的HER2扩增得分，其中通过免疫组织化学(IHC)来确定HER2扩增得分。在一些实施方案中，所述癌症具有3+的HER2扩增得分，其中通过IHC来确定HER2扩增得分。在一些实施方案中，如果如通过IHC确定所述癌症具有2+的得分，则HER2是扩增的。在一些实施方案中，如果如通过IHC确定所述癌症具有3+的得分，则HER2是扩增的。在一些实施方案中，如果HER2在所述癌症中过表达至少约5％、约10％、约15％、约20％、约25％、约30％、约35％、约40％、约45％、约50％、约55％、约60％、约70％、约75％、约80％、约85％、约90％、约95％、约100％、约125％、约150％、约175％、约200％、约250％、约300％、约350％、约400％、约450％或约500％，则其是扩增的。在一些实施方案中，如果HER2在所述癌症中过表达至少50％，则其是扩增的。在一些实施方案中，如果HER2在所述癌症中过表达至少75％，则其是扩增的。在一些实施方案中，如果HER2在所述癌症中过表达至少100％，则其是扩增的。在一些实施方案中，如果HER2在所述癌症中过表达至少150％，则其是扩增的。在一些实施方案中，如果HER2在所述癌症中过表达至少200％，则其是扩增的。在一些实施方案中，如果HER2在所述癌症中过表达至少250％，则其是扩增的。在一些实施方案中，如果HER2在所述癌症中过表达至少300％，则其是扩增的。在一些实施方案中，如果HER2在所述癌症中过表达至少400％，则其是扩增的。在一些实施方案中，如果HER2在所述癌症中过表达至

少500％，则其是扩增的。在一些实施方案中，如果HER2蛋白水平在所述癌症中增加至少约1.5倍、约2倍、约3倍、约4倍、约5倍、约10倍、约15倍、约20倍、约25倍、约30倍、约40倍、约50倍、约60倍、约70倍、约80倍、约90倍或约100倍，则HER2是扩增的。在一些实施方案中，如果HER2蛋白水平在所述癌症中增加至少约1.5倍，则HER2是扩增的。在一些实施方案中，如果HER2蛋白水平在所述癌症中增加至少约2倍，则HER2是扩增的。在一些实施方案中，如果HER2蛋白水平在所述癌症中增加至少约3倍，则HER2是扩增的。在一些实施方案中，如果HER2蛋白水平在所述癌症中增加至少约4倍，则HER2是扩增的。在一些实施方案中，如果HER2蛋白水平在所述癌症中增加至少约5倍，则HER2是扩增的。在一些实施方案中，如果HER2蛋白水平在所述癌症中增加至少约10倍，则HER2是扩增的。在一些实施方案中，如果HER2蛋白水平在所述癌症中增加至少约15倍，则HER2是扩增的。在一些实施方案中，如果HER2蛋白水平在所述癌症中增加至少约20倍，则HER2是扩增的。在一些实施方案中，如果HER2蛋白水平在所述癌症中增加至少约25倍，则HER2是扩增的。在一些实施方案中，如果HER2蛋白水平在所述癌症中增加至少约30倍，则HER2是扩增的。在一些实施方案中，如果HER2蛋白水平在所述癌症中增加至少约40倍，则HER2是扩增的。在一些实施方案中，如果HER2蛋白水平增加至少约50倍，则HER2是扩增的。在一些实施方案中，如果HER2蛋白水平在所述癌症中增加至少约60倍，则HER2是扩增的。在一些实施方案中，如果HER2蛋白水平在所述癌症中增加至少约70倍，则HER2是扩增的。在一些实施方案中，如果HER2蛋白水平在所述癌症中增加至少约80倍，则HER2是扩增的。在一些实施方案中，如果HER2蛋白水平在所述癌症中增加至少约90倍，则HER2是扩增的。在一些实施方案中，如果HER2蛋白水平在所述癌症中增加至少约100倍，则HER2是扩增的。在一些实施方案中，如通过免疫组织化学(IHC)所确定的，HER2过表达为3+过表达。在一些实施方案中，通过原位杂交测定来确定HER2扩增。在一些实施方案中，原位杂交测定是荧光原位杂交(FISH)测定。在一些实施方案中，原位杂交测定是显色原位杂交。在一些实施方案中，通过NGS来确定组织中的HER2扩增。在一些实施方案中，通过基于血液的NGS测定来确定循环肿瘤DNA(ctDNA)中的HER2扩增。

[0082] 在一些实施方案中，所述实体瘤是HER2+实体瘤。在一些实施方案中，所述实体瘤是转移性实体瘤。在一些实施方案中，所述实体瘤是局部晚期的。在一些实施方案中，所述实体瘤是不可切除的。在一些实施方案中，所述受试者先前已经用一种或多种另外的用于所述实体瘤的治疗剂治疗过。在一些实施方案中，所述受试者先前已经用一种或多种另外的用于所述实体瘤的治疗剂治疗过并且对所述治疗没有反应。在一些实施方案中，所述受试者先前已经用一种或多种另外的用于所述实体瘤的治疗剂治疗过并且在所述治疗后复发。在一些实施方案中，所述受试者先前已经用一种或多种另外的用于所述实体瘤的治疗剂治疗过并且在所述治疗期间经历疾病进展。在一些实施方案中，所述实体瘤选自宫颈癌、子宫癌、胆囊癌、胆管癌、尿路上皮癌、肺癌、乳腺癌、胃食管癌和结直肠癌。在一些实施方案中，所述实体瘤是宫颈癌。在一些实施方案中，所述实体瘤是子宫癌。在一些实施方案中，所述实体瘤是胆道癌，例如胆囊癌或胆管癌。在一些实施方案中，所述实体瘤是胆道癌，并且所述受试者已经完成了针对胆囊癌的至少一个先前治疗线。在一些实施方案中，所述先前治疗线选自化学疗法、内分泌疗法和靶向疗法。在一些实施方案中，所述实体瘤是胆囊癌。在一些实施方案中，所述实体瘤是胆囊癌，并且所述受试者已经完成了针对胆囊癌的至少一个先前治疗线。在一些实施方案中，所述先前治疗线选自化学疗法、内分泌疗法和靶向疗

法。在一些实施方案中,所述实体瘤是胆管癌。在一些实施方案中,所述实体瘤是胆管癌,并且所述受试者已经完成了针对胆管癌的至少一个先前治疗线。在一些实施方案中,所述先前治疗线选自化学疗法、内分泌疗法和靶向疗法。在一些实施方案中,所述实体瘤是尿路上皮癌。在一些实施方案中,所述实体瘤是肺癌。在一些实施方案中,所述肺癌是非小细胞肺癌(NSCLC)。在一些实施方案中,所述NSCLC是非鳞状NSCLC。在一些实施方案中,所述NSCLC是非鳞状NSCLC,并且所述受试者已经从标准护理治疗复发。在一些实施方案中,所述NSCLC是非鳞状NSCLC,并且所述受试者是标准护理治疗难治的。在一些实施方案中,所述NSCLC是非鳞状NSCLC,并且对所述受试者无可用的标准护理治疗。在一些实施方案中,所述实体瘤是乳腺癌。在一些实施方案中,所述受试者已经完成了针对乳腺癌的至少一个先前治疗线。在一些实施方案中,所述先前治疗线选自化学疗法、内分泌疗法和靶向疗法。在一些实施方案中,所述乳腺癌是激素受体阳性(HR+)乳腺癌。在一些实施方案中,所述实体瘤是胃食管癌。在一些实施方案中,所述实体瘤是结直肠癌。

[0083] 在一些实施方案中,确定样品细胞的HER2状态。所述确定可以在治疗(即,施用妥卡替尼)开始之前、在治疗期间或在治疗已经完成之后进行。在一些情况下,HER2状态的确定导致改变疗法的决定(例如,向治疗方案中添加抗HER2抗体、停止使用妥卡替尼、完全停止疗法或从另一治疗方法转换到本发明的方法)。

[0084] 在一些实施方案中,所述样品细胞是癌细胞。在一些情况下,所述样品细胞从患有癌症的受试者获得。所述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,所述样品细胞是循环肿瘤细胞(CTC)。

[0085] 可以将HER2表达与参考细胞进行比较。在一些实施方案中,所述参考细胞是从与所述样品细胞相同的受试者获得的非癌细胞。在其他实施方案中,所述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的测序或RNA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和使用诸如RT-PCR和微阵列分析的技术的RNA定量(例如,对HER2表达的)。

[0086] 在一些实施方案中,通过例如从癌症患者收集肿瘤组织和进行诸如实时定量PCR(qRT-PCR)或微阵列分析的方法来确认HER2突变的存在或不存在。在一些实施方案中,所述肿瘤组织是福尔马林固定的石蜡包埋样品(FFPE)。在一些实施方案中,通过从癌症患者收集非细胞循环肿瘤DNA(ctDNA)并进行诸如下一代测序(NGS)的方法来确认HER2突变的存在或不存在(J Clin Oncol 2013;31:1997-2003;Clin Cancer Res2012;18:4910-8;J Thorac Oncol 2012;7:85-9;Lung Cancer 2011;74:139-44;Cancer Res2005;65:1642-6;Cancer Sci 2006;97:753-9;以及ESMO Open 2017;2:e000279)。

[0087] 在本文所述的任何方法中用于检测HER2突变的核酸包括基因组DNA、从基因组DNA转录的RNA和从RNA产生的cDNA。核酸可以源自脊椎动物,例如哺乳动物。核酸被称为是直接源自特定来源,或者如果它是在特定来源中发现的核酸的拷贝,则被称为是“源自”所述特定来源。

[0088] 在某些实施方案中,所述核酸包含核酸的拷贝,例如,由扩增产生的拷贝。例如,在某些情况下,可能希望扩增以获得所需量的物质来检测突变。然后,扩增子可以经历突变检

测方法,如下文所述的那些,以确定突变是否存在于扩增子中。

[0089] 可以通过本领域技术人员已知的某些方法来检测体细胞突变或变异。此类方法包括但不限于DNA测序、引物(包括体细胞突变特异性核苷酸掺入测定和体细胞突变特异性引物延伸测定(例如,体细胞突变特异性PCR、体细胞突变特异性连接链式反应(LCR)和缺口-LCR延伸测定))、突变特异性寡核苷酸杂交测定(例如,寡核苷酸连接测定)、切割保护测定(其中使用保护免受切割剂影响来检测核酸双链体中的氟化碱基)、电泳分析(比较变体和野生型核酸分子的迁移率)、变性梯度凝胶电泳(例如,DGGE,如在Myers等人(1985)Nature 313:495中)、分析在非英寸的碱基对(uninched base pair)上的RNA酶切割、分析异源双链体DNA的化学或酶切割、质谱(例如,MALDI-TOF)、遗传位元分析(GBA)、5'核酸酶测定(例如,TaqManTm)和使用分子通路标记的测定。

[0090] 靶核酸中变异的检测可以通过使用本领域熟知的技术对靶核酸进行分子克隆和测序来完成。可替代地,可以使用扩增技术如聚合酶链式反应(PCR)直接从肿瘤组织的基因组DNA制剂扩增靶核酸序列。然后可以确定扩增序列的核酸序列并由此鉴定变异。扩增技术是本领域熟知的,例如,聚合酶链式反应描述于Saiki等人,Science 239:487,1988;美国专利号4,683,203和4,683,195中。

[0091] 本领域已知的连接酶链式反应也可以用于扩增靶核酸序列。参见例如,Wu等人,Genomics 4:560-569(1989)。此外,被称为等位基因特异性PCR的技术也可以用于检测体细胞突变(例如,取代)。参见例如,Ruano和Kidd(1989)Nucleic Acids Research 17:8392;McClay等人(2002)Analytical Biochem.301:200-206。在此技术的某些实施方案中,引物的3'末端核苷酸与靶核酸的某些变异互补(即,与其特异性形成碱基对)。使用突变特异性引物。如果不存在特异性突变,则观察不到扩增产物。扩增阻滞突变系统(ARMS)也可以用于检测变异(例如,取代)。ARMS描述于例如欧洲专利申请公开号0332435以及Newton等人,Nucleic Acids Research,17:7,1989中。

[0092] 用于检测变异(例如,取代)的其他方法包括但不限于:(1)突变特异性核苷酸掺入测定,如单碱基延伸测定(参见例如,Chen等人(2000)Genome Res.10:549-557);(2)突变特异性引物延伸测定(参见例如,Ye等人(2001)Hum.Mut.17:305-316);(3)5'核酸酶测定(参见例如,De La Vega等人(2002)BioTechniques 32:S48-S54(其描述了TaqMan®测定);(4)使用分子通路标签的测定(参见例如,Tyagi等人(1998)Nature Biotech.16:49-53);(5)寡核苷酸连接测定(参见例如,Grossman等人(1994)Nuc.Acids Res.22:4527-4534)和(6)等位基因特异性PCR。

[0093] 也可以通过错配检测方法来检测变异。错配是并非100%互补的杂交核酸双链体。缺乏完全互补性可以归因于缺失、插入、倒位或取代。错配检测方法的一个例子是,例如,Faham等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 102:14717-14722(2005)中描述的错配恢复检测(MRD)测定。错配切割技术的另一个例子是在Myers等人,Science 230:1242,1985中描述的RNA酶保护方法。例如,用于检测变异的方法可以包括使用与人野生型靶核酸互补的经标记的核糖核酸探针。使核糖核酸探针与源自肿瘤样品的靶核酸退火(杂交)在一起,并且随后用RNA酶A消化,所述酶可以检测双链体RNA结构中的一些错配。如果通过RNA酶A检测到错配,则在错配位点错配被切割。因此,在电泳凝胶基质上分离退火的RNA制剂时,如果检测到错配并且通过RNA酶A切割,则将观察到小于mRNA或DNA的全长双链体RNA与核糖核酸探针的

RNA产物。核糖核酸探针不必是靶核酸的全长，而可以是靶核酸的一部分，只要它包括疑似具有突变的位置即可。

[0094] 以类似方式，可以使用DNA探针以例如经由酶切割或化学切割来检测错配。例如，Cotton等人，Proc.Natl.Acad.Sci.USA,85:4397,1988。可替代地，可以通过错配双链体的电泳迁移率相对于匹配双链体的变动来检测差异。参见例如，Cariello,Human Genetics,42:726,1988。用核糖核酸探针或DNA探针，在杂交前可以扩增疑似含有突变的靶核酸。特定地，如果变化是严重的重排，如缺失和插入，则也可以使用Southern杂交检测靶核酸的变化。

[0095] 靶核酸或周围标记基因的限制性片段长度多态性(RFLP)探针可以用于检测变异，例如插入或缺失。也可以通过靶核酸的克隆、测序和扩增来检测插入和缺失。单链多态性(SSCP)测定也可以用于检测等位基因的碱基改变变体。可以修改SSCP用于ErbB2体细胞突变的检测。SSCP鉴定由于单链PCR产物的电泳移位的改变而引起的碱基差异。单链PCR产物可以通过加热或以其他方式使双链PCR产物变性来产生。单链核酸可以重折叠或形成部分依赖于碱基序列的二级结构。单链扩增产物的不同电泳迁移率与SNP位置的碱基序列差异有关。变性梯度凝胶电泳(DGGE)基于多态性DNA固有的不同序列依赖性稳定性和解链特性以及变性梯度凝胶中电泳迁移模式的相应差异来区分SNP等位基因。

[0096] 也可以使用微阵列来检测体细胞突变或修饰。微阵列典型地是使用一系列数千个核酸探针的多重技术，所述核酸探针被排列成在高严格条件下与例如cDNA或cRNA样品杂交。探针-靶标杂交典型地通过检测荧光团-、银-或化学发光-标记的靶标来检测和定量，以确定核酸序列在靶标处的相对丰度。在典型的微阵列中，探针通过与化学基质的共价键(经由环氧基-硅烷、氨基-硅烷、赖氨酸、聚丙烯酰胺等)附接至硬表面。硬表面是例如玻璃、硅芯片或微珠。

[0097] 另一种检测体细胞突变的方法是基于质谱的。质谱使用DNA的四种核苷酸中每一种的独特质量。通过质谱经由测量具有体细胞突变的核酸的质量差异可以清楚地分析含有潜在突变的ErbB2核酸。MALDI-TOF(基质辅助激光解吸电离超时(matrix assisted laser desorption ionization-timeout))质谱技术可用于非常准确地测定分子量，如含有体细胞突变的核酸。已经基于质谱开发了许多核酸分析方法。示例性的基于质谱的方法还包括引物延伸测定，其可以与其他方法如传统的基于凝胶的形式和微阵列组合使用。

[0098] 序列特异性核酶(美国专利号5,498,531)也可以用于基于核酶切割位点的产生或缺失检测体细胞突变。可以通过核酸酶切割消化测定或解链温度的差异来区分完全匹配的序列与错配的序列。如果突变影响限制性酶切位点，则可以通过限制性酶消化模式的变化和通过凝胶电泳确定的核酸片段长度的相应变化来鉴定突变。

[0099] 在本公开文本的某些实施方案中，使用基于蛋白质的检测技术检测由具有如本文公开的遗传变异的基因编码的变异蛋白质。蛋白质的变异形式存在的确定可以通过本领域已知的任何合适的技术进行，例如电泳(例如，变性或未修饰的聚丙烯酰胺凝胶电泳、二维凝胶电泳、毛细管电泳)。电泳和等电点聚焦、色谱(例如，尺寸色谱、高效液相色谱(HPLC)和阳离子交换HPLC)、质谱(例如，MALDI-TOF质谱、电喷雾)、电离(ESI)质谱和串联质谱)。参见例如，Ahrer and Jungabauer(2006)J.Chromatog.B.Analyt.Technol.Biomed.Life Sci.841:110-122。可以部分地基于所检测的变异的性质来选择合适的技术。例如，可以通

过等电点电泳检测其中取代的氨基酸导致电荷不同于原始氨基酸的氨基酸取代的变异。通过高电压下具有pH梯度的凝胶的多肽等电电泳通过蛋白质的等电点(pi)分离蛋白质。pH梯度凝胶可以与含有野生型蛋白质的共操作凝胶进行比较。在突变导致产生新的蛋白水解切割位点或消除现有的蛋白水解切割位点的情况下,可以使用蛋白水解消化,随后使用适当的电泳、色谱或质谱技术对样品进行肽作图。也可以使用蛋白质测序技术如Edman降解或某些形式的质谱来检测变异的存在。

[0100] 也可以使用本领域已知的使用这些技术的组合的方法。例如,在HPLC-显微镜串联质谱技术中,对蛋白质进行蛋白水解消化,并且通过反相色谱分离来分离所产生的肽混合物。然后进行串联质谱,并且分析从其中收集的数据。在另一个实施例中,将未修饰的凝胶电泳与MALDI质谱组合

[0101] 在某些实施方案中,可以使用试剂(如与蛋白质特异性结合的抗体或肽)从样品中分离蛋白质,然后使用上面公开的任何技术进一步分析以呈现遗传变异。

[0102] 可替代地,样品中变异蛋白的存在可以针对对具有遗传变异的蛋白质特异的抗体,即,与具有突变的蛋白质特异性结合但不与没有突变的蛋白质结合的抗体。它可以通过免疫亲和力测定来检测。此类抗体可以通过本领域已知的任何合适的技术来产生。抗体可以用于从溶液样品中对特定的蛋白质进行免疫沉淀或对通过例如聚丙烯酰胺凝胶分离的蛋白质进行免疫印迹。免疫细胞化学方法也可以用于检测组织或细胞中的特定蛋白变体。例如,免疫酶测定(IEMA),包括酶联免疫吸附测定(ELISA)、放射免疫测定(RIA)、免疫放射测定(IRMA)和使用单克隆或多克隆抗体的夹心测定。

B.妥卡替尼剂量和施用

[0103] 在一些实施方案中,妥卡替尼的剂量在约0.1mg与10mg/kg所述受试者的体重之间(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所述受试者的体重)。在其他实施方案中,妥卡替尼的剂量在约10mg与100mg/kg所述受试者的体重之间(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所述受试者的体重)。在一些实施方案中,妥卡替尼的剂量是至少约100mg至500mg/kg所述受试者的体重(例如,至少约100、125、150、175、200、225、250、275、300、325、350、375、400、425、450、475或500mg/kg所述受试者的体重)。在特定实施方案中,妥卡替尼的剂量在约1mg与50mg/kg所述受试者的体重之间(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所述受试者的体重)。在一些情况下,妥卡替尼的剂量是约50mg/kg所述受试者的体重。

[0104] 在一些实施方案中,妥卡替尼的剂量包含约1mg与100mg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、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95或100mg)的妥卡替尼。在其他实施方案中,妥卡替尼的剂量包含约100mg与1,000mg之间(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)的妥卡替尼。在特定实施方案中,妥卡替尼的剂量是约300mg(例如,当每天施用两次时)。

[0105] 在一些实施方案中,妥卡替尼的剂量包含至少约1,000mg至10,000mg(例如,至少约1,000、1,100、1,200、1,300、1,400、1,500、1,600、1,700、1,800、1,900、2,000、2,100、2,200、2,300、2,400、2,500、2,600、2,700、2,800、2,900、3,000、3,100、3,200、3,300、3,400、3,500、3,600、3,700、3,800、3,900、4,000、4,100、4,200、4,300、4,400、4,500、4,600、4,700、4,800、4,900、5,000、5,100、5,200、5,300、5,400、5,500、5,600、5,700、5,800、5,900、6,000、6,100、6,200、6,300、6,400、6,500、6,600、6,700、6,800、6,900、7,000、7,100、7,200、7,300、7,400、7,500、7,600、7,700、7,800、7,900、8,000、8,100、8,200、8,300、8,400、8,500、8,600、8,700、8,800、8,900、9,000、9,100、9,200、9,300、9,400、9,500、9,600、9,700、9,800、9,900、10,000或更多mg)的妥卡替尼。

[0106] 在一些实施方案中,妥卡替尼或其盐或溶剂化物的剂量含有治疗有效量的妥卡替尼或其盐或溶剂化物。在其他实施方案中,妥卡替尼或其盐或溶剂化物的剂量含有少于治疗有效量的妥卡替尼或其盐或溶剂化物(例如,当给予多个剂量以便实现所需的临床或治疗效果时)。

[0107] 妥卡替尼或其盐或溶剂化物可以通过任何合适的途径和方式施用。施用本发明的抗体和/或抗体-药物缀合物的合适途径是本领域熟知的,并且可以由本领域普通技术人员进行选择。在一个实施方案中,肠胃外施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物。肠胃外施用是指除肠内和外用施用以外的施用模式,通常是通过注射施用,并且包括表皮、静脉内、肌内、动脉内、鞘内、囊内、眼眶内、心脏内、真皮内、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、胸腔内、硬膜外和胸骨内注射和输注。在一些实施方案中,妥卡替尼或其盐或溶剂化物的施用途径是静脉内注射或输注。在一些实施方案中,妥卡替尼或其盐或溶剂化物的施用途径是静脉内输注。在一些实施方案中,妥卡替尼或其盐或溶剂化物的施用途径是静脉内注射或输注。在一些实施方案中,静脉内输注妥卡替尼或其盐或溶剂化物。在一些实施方案中,妥卡替尼或其盐或溶剂化物的施用途径是口服。

[0108] 在本文提供的方法或用途或用于所述用途的产品的一个实施方案中,向所述受试者每天一次、每天两次、每天三次或每天四次施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物。在一些实施方案中,向所述受试者每隔一天、约每周一次或约每三周一次施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物。在某些实施方案中,向所述受试者每天一次施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物。在某些实施方案中,向所述受试者每天两次施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物。在一些实施方案中,以约300mg的剂量向所述受试者每天两次施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物。在一些实施方案中,以300mg的剂量向所述受试者每天两次施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物。在一些实施方案中,以约600mg的剂量向所述受试者每天一次施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物。在一些实施方案中,以600mg的剂量向所述受试者每天一次施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物。在一些实施方案中,在21天治疗周期中的每一天,向所述受试者每天两次施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物。在一些实施方案中,向所述受试者口服施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物。

C.抗HER2抗体剂量和施用

[0109] 在一些实施方案中,所述抗HER2抗体的剂量在约0.1mg与10mg/kg所述受试者的体重之间(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所述受试者的体重)。在一些实施方案中,所述抗HER2抗体的剂量在约4mg与10mg/kg所述受试者的体重之间。在一些实施方案中,所述抗HER2抗体的剂量在4mg与10mg/kg所述受试者的体重之间。在一些实施方案中,所述抗HER2抗体的剂量是约6mg/kg所述受试者的体重。在一些实施方案中,所述抗HER2抗体的剂量是约8mg/kg所述受试者的体重。在一些实施方案中,所述抗HER2抗体的剂量如下:对于施用至所述受试者的抗HER2抗体的第一剂量是约8mg/kg所述受试者的体重,随后是约6mg/kg所述受试者的体重的后续剂量。在一些实施方案中,所述抗HER2抗体的剂量是6mg/kg所述受试者的体重。在一些实施方案中,所述抗HER2抗体的剂量是8mg/kg所述受试者的体重。在一些实施方案中,所述抗HER2抗体的剂量如下:对于施用至所述受试者的抗HER2抗体的第一剂量是8mg/kg所述受试者的体重,随后是6mg/kg所述受试者的体重的后续剂量。在其他实施方案中,所述抗HER2抗体的剂量在约10mg与100mg/kg所述受试者的体重之间(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所述受试者的体重)。在一些实施方案中,所述抗HER2抗体的剂量是至少约100mg至500mg/kg所述受试者的体重(例如,至少约100、125、150、175、200、225、250、275、300、325、350、375、400、425、450、475、500或更多mg/kg所述受试者的体重)。在一些情况下,所述抗HER2抗体的剂量是约6mg/kg所述受试者的体重。在其他情况下,所述抗HER2抗体的剂量是约8mg/kg所述受试者的体重。在一些其他情况下,所述抗HER2抗体的剂量是约20mg/kg所述受试者的体重。在一些实施方案中,所述抗HER2抗体的剂量包含约1mg与100mg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、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95或100mg)的所述抗HER2抗体。在其他实施方案中,所述抗HER2抗体的剂量包含约100mg与1,000mg之间(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)的所述抗HER2抗体。在特定实施方案中,所述抗HER2抗体的剂量包含约100mg与400mg之间(例如,约100、125、150、175、200、225、250、275、300、325、350、375或400mg)的所述抗HER2抗体。在一些实施方案中,所述抗HER2抗体的剂量在约400mg与800mg之间。在一些实施方案中,所述抗HER2抗体的剂量在400mg与800mg之间。在一些实施方案中,所述抗HER2抗体的剂量是约600mg。在一些实施方案中,所述抗HER2抗体的剂量是600mg。作为非限制性例子,当使用6mg/kg的剂量时,50kg受试者的剂量将是约300mg。作为另一个非限制性例子,当使用8mg/kg的剂量时,50kg受试者的剂量将是约400mg。在一些实施方案中,所述抗HER2抗体的剂量包含至少约1,000mg至10,000mg(例如,至少约1,000、1,100、1,200、1,300、1,400、1,500、1,600、1,700、1,800、1,900、2,000、2,100、2,200、2,300、2,400、2,500、2,600、2,700、2,800、2,900、3,000、3,100、3,200、3,300、3,400、3,500、3,600、3,700、3,800、3,900、4,000、4,100、4,200、4,300、4,400、4,500、4,600、4,700、4,800、4,900、5,000、5,100、5,200、5,300、5,400、5,500、5,600、5,700、5,800、5,900、6,000、6,100、6,200、6,300、6,400、6,500、6,600、6,700、6,800、6,900、7,000、7,100、7,200、7,300、7,400、7,500、7,600、7,700、7,800、7,900、8,000、8,100、8,200、8,300、8,400、8,500、8,600、8,700、8,800、8,900、9,000、9,100、9,200、9,300、9,400、9,

500、9,600、9,700、9,800、9,900、10,000或更多mg)的所述抗HER2抗体。在一些实施方案中,所述抗HER2抗体的剂量含有治疗有效量的所述抗HER2抗体。在其他实施方案中,所述抗HER2抗体的剂量含有少于治疗有效量的所述抗HER2抗体(例如,当给予多个剂量以便实现所需的临床或治疗效果时)。在一些实施方案中,向所述受试者约每1至4周一次施用所述抗HER2抗体。在某些实施方案中,约每1周一次、约每2周一次、约每3周一次或约每4周一次施用抗HER2抗体。在一个实施方案中,约每3周一次施用抗HER2抗体。在一些实施方案中,向所述受试者每1至4周一次施用所述抗HER2抗体。在某些实施方案中,每1周一次、约每2周一次、约每3周一次或约每4周一次施用所述抗HER2抗体。在一个实施方案中,每3周一次施用抗HER2抗体。在一些实施方案中,向所述受试者皮下施用所述抗HER2抗体。在一些实施方案中,向所述受试者腹膜内施用所述抗HER2抗体。在一些实施方案中,向所述受试者静脉内施用所述抗HER2抗体。在一些实施方案中,所述至少一种抗HER2抗体是一种抗HER2抗体。在一些实施方案中,所述至少一种抗HER2抗体是两种抗HER2抗体的组合。在一些实施方案中,所述至少一种抗HER2抗体是三种抗HER2抗体的组合。在一些实施方案中,所述至少一种抗HER2抗体是四种抗HER2抗体的组合。在一些实施方案中,所述抗HER2抗体选自曲妥珠单抗、帕妥珠单抗、阿多曲妥珠单抗-恩美坦新、马格妥昔单抗及其组合。在一些情况下,所述抗HER2抗体是曲妥珠单抗和帕妥珠单抗的组合。在一些实施方案中,所述抗HER2抗体是曲妥珠单抗。在一些实施方案中,所述抗HER2抗体是帕妥珠单抗。在一些实施方案中,约每3周一次以约600mg的剂量施用所述抗HER2抗体,并且皮下施用所述抗HER2抗体。在一些实施方案中,每3周一次以600mg的剂量施用所述抗HER2抗体,并且皮下施用所述抗HER2抗体。在一些实施方案中,所述抗HER2抗体是曲妥珠单抗并且约每3周一次以约600mg的剂量施用,并且皮下施用曲妥珠单抗。在一些实施方案中,所述抗HER2抗体是曲妥珠单抗并且每3周一次以600mg的剂量施用,并且皮下施用曲妥珠单抗。在一些实施方案中,约每3周一次以约6mg/kg的剂量施用所述抗HER2抗体,并且静脉内施用所述抗HER2抗体。在一些实施方案中,约每3周一次以约8mg/kg的剂量施用所述抗HER2抗体,并且静脉内施用所述抗HER2抗体。在一些实施方案中,如下约每3周一次施用所述抗HER2抗体:对于施用至所述受试者的抗HER2抗体的第一剂量以约8mg/kg的剂量,随后以约6mg/kg的后续剂量,其中静脉内施用抗HER2抗体。在一些实施方案中,每3周一次以6mg/kg的剂量施用所述抗HER2抗体,并且静脉内施用所述抗HER2抗体。在一些实施方案中,每3周一次以8mg/kg的剂量施用所述抗HER2抗体,并且静脉内施用所述抗HER2抗体。在一些实施方案中,如下每3周一次施用所述抗HER2抗体:对于施用至所述受试者的抗HER2抗体的第一剂量以8mg/kg的剂量,随后以6mg/kg的后续剂量,其中静脉内施用抗HER2抗体。在一些实施方案中,所述抗HER2抗体是曲妥珠单抗并且约每3周一次以约6mg/kg的剂量施用,并且静脉内施用曲妥珠单抗。在一些实施方案中,所述抗HER2抗体是曲妥珠单抗并且约每3周一次以约8mg/kg的剂量施用,并且静脉内施用曲妥珠单抗。在一些实施方案中,所述抗HER2抗体是曲妥珠单抗并且如下约每3周一次施用:对于施用至所述受试者的曲妥珠单抗的第一剂量以约8mg/kg的剂量,随后以约6mg/kg的后续剂量,其中静脉内施用曲妥珠单抗。在一些实施方案中,所述抗HER2抗体是曲妥珠单抗并且每3周一次以6mg/kg的剂量施用,并且静脉内施用曲妥珠单抗。在一些实施方案中,所述抗HER2抗体是曲妥珠单抗并且每3周一次以8mg/kg的剂量施用,并且静脉内施用曲妥珠单抗。在一些实施方案中,所述抗HER2抗体是曲妥珠单抗并且如下每3周一次施用:对于施用至所

述受试者的曲妥珠单抗的第一剂量以8mg/kg的剂量，随后以6mg/kg的后续剂量，其中静脉内施用曲妥珠单抗。在一些实施方案中，所述抗HER2抗体是曲妥珠单抗，并且以21天治疗周期向所述受试者施用且每个治疗周期向所述受试者施用一次。在一些实施方案中，所述抗HER2抗体是曲妥珠单抗，并且在21天治疗周期的第一天向所述受试者施用且每个治疗周期向所述受试者施用一次。

[0110] 在一些实施方案中，所述至少一种抗HER2抗体包含第一抗HER2抗体和第二抗HER2抗体。在一些实施方案中，所述第一抗HER2抗体的剂量在约0.1mg与10mg/kg所述受试者的体重之间(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所述受试者的体重)。在一些实施方案中，所述第一抗HER2抗体的剂量在约4mg与10mg/kg所述受试者的体重之间。在一些实施方案中，所述第一抗HER2抗体的剂量在4mg与10mg/kg所述受试者的体重之间。在一些实施方案中，所述第一抗HER2抗体的剂量是约6mg/kg所述受试者的体重。在一些实施方案中，所述第一抗HER2抗体的剂量是约8mg/kg所述受试者的体重。在一些实施方案中，所述第一抗HER2抗体的剂量如下：对于施用至所述受试者的第一抗HER2抗体的第一剂量是约8mg/kg所述受试者的体重，随后是约6mg/kg所述受试者的体重的后续剂量。在一些实施方案中，所述第一抗HER2抗体的剂量是6mg/kg所述受试者的体重。在一些实施方案中，所述第一抗HER2抗体的剂量是8mg/kg所述受试者的体重。在一些实施方案中，所述第一抗HER2抗体的剂量如下：对于施用至所述受试者的第一抗HER2抗体的第一剂量是8mg/kg所述受试者的体重，随后是6mg/kg所述受试者的体重的后续剂量。在其他实施方案中，所述第一抗HER2抗体的剂量在约10mg与100mg/kg所述受试者的体重之间(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所述受试者的体重)。在一些实施方案中，所述第一抗HER2抗体的剂量是至少约100mg至500mg/kg所述受试者的体重(例如，至少约100、125、150、175、200、225、250、275、300、325、350、375、400、425、450、475、500或更多mg/kg所述受试者的体重)。在一些情况下，所述第一抗HER2抗体的剂量是约6mg/kg所述受试者的体重。在其他情况下，所述第一抗HER2抗体的剂量是约8mg/kg所述受试者的体重。在一些其他情况下，所述第一抗HER2抗体的剂量是约20mg/kg所述受试者的体重。在一些实施方案中，所述第一抗HER2抗体的剂量包含约1mg与100mg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、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95或100mg)的所述第一抗HER2抗体。在其他实施方案中，所述第一抗HER2抗体的剂量包含约100mg与1,000mg之间(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)的所述第一抗HER2抗体。在特定实施方案中，所述第一抗HER2抗体的剂量包含约100mg与400mg之间(例如，约100、125、150、175、200、225、250、275、300、325、350、375或400mg)的所述第一抗HER2抗体。在一些实施方案中，所述第一抗HER2抗体的剂量在约400mg与800mg之间。在一些实施方案中，所述第一抗HER2抗体的剂量在400mg与800mg之间。在一些实施方案中，所述第一抗HER2抗体的剂量是约600mg。在一些实施方案中，所述第一抗HER2抗体的剂量是600mg。在一些实施方案中，所述第一抗

HER2抗体的剂量包含至少约1,000mg至10,000mg(例如,至少约1,000、1,100、1,200、1,300、1,400、1,500、1,600、1,700、1,800、1,900、2,000、2,100、2,200、2,300、2,400、2,500、2,600、2,700、2,800、2,900、3,000、3,100、3,200、3,300、3,400、3,500、3,600、3,700、3,800、3,900、4,000、4,100、4,200、4,300、4,400、4,500、4,600、4,700、4,800、4,900、5,000、5,100、5,200、5,300、5,400、5,500、5,600、5,700、5,800、5,900、6,000、6,100、6,200、6,300、6,400、6,500、6,600、6,700、6,800、6,900、7,000、7,100、7,200、7,300、7,400、7,500、7,600、7,700、7,800、7,900、8,000、8,100、8,200、8,300、8,400、8,500、8,600、8,700、8,800、8,900、9,000、9,100、9,200、9,300、9,400、9,500、9,600、9,700、9,800、9,900、10,000或更多mg)的所述第一抗HER2抗体。在一些实施方案中,所述第一抗HER2抗体的剂量含有治疗有效量的所述第一抗HER2抗体。在其他实施方案中,所述第一抗HER2抗体的剂量含有少于治疗有效量的所述第一抗HER2抗体(例如,当给予多个剂量以便实现所需的临床或治疗效果时)。在一些实施方案中,向所述受试者约每1至4周一次施用所述第一抗HER2抗体。在某些实施方案中,约每1周一次、约每2周一次、约每3周一次或约每4周一次施用所述第一抗HER2抗体。在一个实施方案中,约每3周一次施用所述第一抗HER2抗体。在一些实施方案中,向所述受试者每1至4周一次施用所述第一抗HER2抗体。在某些实施方案中,每1周一次、约每2周一次、约每3周一次或约每4周一次施用所述第一抗HER2抗体。在一个实施方案中,每3周一次施用所述第一抗HER2抗体。在一些实施方案中,向所述受试者皮下施用所述第一抗HER2抗体。在一些实施方案中,向所述受试者腹膜内施用所述第一抗HER2抗体。在一些实施方案中,向所述受试者静脉内施用所述第一抗HER2抗体。在一些实施方案中,所述第一抗HER2抗体选自曲妥珠单抗、帕妥珠单抗、阿多曲妥珠单抗-恩美坦新和马格妥昔单抗。在一些实施方案中,所述第一抗HER2抗体是曲妥珠单抗。在一些实施方案中,约每3周一次以约600mg的剂量施用所述第一抗HER2抗体,并且皮下施用所述第一抗HER2抗体。在一些实施方案中,每3周一次以600mg的剂量施用所述第一抗HER2抗体,并且皮下施用所述第一抗HER2抗体。在一些实施方案中,所述第一抗HER2抗体是曲妥珠单抗并且约每3周一次以约600mg的剂量施用,并且皮下施用曲妥珠单抗。在一些实施方案中,所述第一抗HER2抗体是曲妥珠单抗并且每3周一次以600mg的剂量施用,并且皮下施用曲妥珠单抗。在一些实施方案中,约每3周一次以约6mg/kg的剂量施用所述第一抗HER2抗体,并且静脉内施用所述第一抗HER2抗体。在一些实施方案中,约每3周一次以约8mg/kg的剂量施用所述第一抗HER2抗体,并且静脉内施用所述第一抗HER2抗体。在一些实施方案中,如下约每3周一次施用所述第一抗HER2抗体:对于施用至所述受试者的第一抗HER2抗体的第一剂量以约8mg/kg的剂量,随后以约6mg/kg的后续剂量,其中静脉内施用第一抗HER2抗体。在一些实施方案中,每3周一次以6mg/kg的剂量施用所述第一抗HER2抗体,并且静脉内施用所述第一抗HER2抗体。在一些实施方案中,每3周一次以8mg/kg的剂量施用所述第一抗HER2抗体,并且静脉内施用所述第一抗HER2抗体。在一些实施方案中,如下每3周一次施用所述第一抗HER2抗体:对于施用至所述受试者的第一抗HER2抗体的第一剂量以8mg/kg的剂量,随后以6mg/kg的后续剂量,其中静脉内施用第一抗HER2抗体。在一些实施方案中,所述第一抗HER2抗体是曲妥珠单抗并且约每3周一次以约6mg/kg的剂量施用,并且静脉内施用曲妥珠单抗。在一些实施方案中,所述第一抗HER2抗体是曲妥珠单抗并且约每3周一次以约8mg/kg的剂量施用,并且静脉内施用曲妥珠单抗。在一些实施方案中,所述第一抗HER2抗体是曲妥珠单抗并且如下约每3周一次施用:

对于施用至所述受试者的曲妥珠单抗的第一剂量以约8mg/kg的剂量，随后以约6mg/kg的后续剂量，其中静脉内施用曲妥珠单抗。在一些实施方案中，所述第一抗HER2抗体是曲妥珠单抗并且每3周一次以6mg/kg的剂量施用，并且静脉内施用曲妥珠单抗。在一些实施方案中，所述第一抗HER2抗体是曲妥珠单抗并且每3周一次以8mg/kg的剂量施用，并且静脉内施用曲妥珠单抗。在一些实施方案中，所述第一抗HER2抗体是曲妥珠单抗并且如下每3周一次施用：对于施用至所述受试者的曲妥珠单抗的第一剂量以8mg/kg的剂量，随后以6mg/kg的后续剂量，其中静脉内施用曲妥珠单抗。在一些实施方案中，所述第一抗HER2抗体是曲妥珠单抗，并且以21天治疗周期向所述受试者施用且每个治疗周期向所述受试者施用一次。在一些实施方案中，所述第一抗HER2抗体是曲妥珠单抗，并且在21天治疗周期的第一天向所述受试者施用且每个治疗周期向所述受试者施用一次。

[0111] 在一些实施方案中，所述至少一种抗HER2抗体包含第一抗HER2抗体和第二抗HER2抗体。在一些实施方案中，所述第二抗HER2抗体的剂量在约0.1mg与10mg/kg所述受试者的体重之间(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所述受试者的体重)。在一些实施方案中，所述第二抗HER2抗体的剂量在约4mg与10mg/kg所述受试者的体重之间。在一些实施方案中，所述第二抗HER2抗体的剂量在4mg与10mg/kg所述受试者的体重之间。在一些实施方案中，所述第二抗HER2抗体的剂量是约6mg/kg所述受试者的体重。在一些实施方案中，所述第二抗HER2抗体的剂量是约8mg/kg所述受试者的体重。在一些实施方案中，所述第二抗HER2抗体的剂量如下：对于施用至所述受试者的第二抗HER2抗体的第一剂量是约8mg/kg所述受试者的体重，随后是约6mg/kg所述受试者的体重的后续剂量。在一些实施方案中，所述第二抗HER2抗体的剂量是6mg/kg所述受试者的体重。在一些实施方案中，所述第二抗HER2抗体的剂量是8mg/kg所述受试者的体重。在一些实施方案中，所述第二抗HER2抗体的剂量如下：对于施用至所述受试者的第二抗HER2抗体的第一剂量是8mg/kg所述受试者的体重，随后是6mg/kg所述受试者的体重的后续剂量。在其他实施方案中，所述第二抗HER2抗体的剂量在约10mg与100mg/kg所述受试者的体重之间(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所述受试者的体重)。在一些实施方案中，所述第二抗HER2抗体的剂量是至少约100mg至500mg/kg所述受试者的体重(例如，至少约100、125、150、175、200、225、250、275、300、325、350、375、400、425、450、475、500或更多mg/kg所述受试者的体重)。在一些情况下，所述第二抗HER2抗体的剂量是约6mg/kg所述受试者的体重。在其他情况下，所述第二抗HER2抗体的剂量是约8mg/kg所述受试者的体重。在一些其他情况下，所述第二抗HER2抗体的剂量是约20mg/kg所述受试者的体重。在一些实施方案中，所述第二抗HER2抗体的剂量包含约1mg与100mg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、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95或100mg)的所述第二抗HER2抗体。在其他实施方案中，所述第二抗HER2抗体的剂量包含约100mg与1,000mg之间(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)的所述第二抗HER2抗体。在特定实施方案

中，所述第二抗HER2抗体的剂量包含约100mg与400mg之间(例如，约100、125、150、175、200、225、250、275、300、325、350、375或400mg)的所述第二抗HER2抗体。在一些实施方案中，所述第二抗HER2抗体的剂量在约400mg与800mg之间。在一些实施方案中，所述第二抗HER2抗体的剂量在400mg与800mg之间。在一些实施方案中，所述第二抗HER2抗体的剂量是约600mg。在一些实施方案中，所述第二抗HER2抗体的剂量是600mg。在一些实施方案中，所述第二抗HER2抗体的剂量包含至少约1,000mg至10,000mg(例如，至少约1,000、1,100、1,200、1,300、1,400、1,500、1,600、1,700、1,800、1,900、2,000、2,100、2,200、2,300、2,400、2,500、2,600、2,700、2,800、2,900、3,000、3,100、3,200、3,300、3,400、3,500、3,600、3,700、3,800、3,900、4,000、4,100、4,200、4,300、4,400、4,500、4,600、4,700、4,800、4,900、5,000、5,100、5,200、5,300、5,400、5,500、5,600、5,700、5,800、5,900、6,000、6,100、6,200、6,300、6,400、6,500、6,600、6,700、6,800、6,900、7,000、7,100、7,200、7,300、7,400、7,500、7,600、7,700、7,800、7,900、8,000、8,100、8,200、8,300、8,400、8,500、8,600、8,700、8,800、8,900、9,000、9,100、9,200、9,300、9,400、9,500、9,600、9,700、9,800、9,900、10,000或更多mg)的所述第二抗HER2抗体。在一些实施方案中，所述第二抗HER2抗体的剂量含有治疗有效量的所述第二抗HER2抗体。在其他实施方案中，所述第二抗HER2抗体的剂量含有少于治疗有效量的所述第二抗HER2抗体(例如，当给予多个剂量以便实现所需的临床或治疗效果时)。在一些实施方案中，向所述受试者约每1至4周一次施用所述第二抗HER2抗体。在某些实施方案中，约每1周一次、约每2周一次、约每3周一次或约每4周一次施用所述第二抗HER2抗体。在一个实施方案中，约每3周一次施用所述第二抗HER2抗体。在一些实施方案中，向所述受试者每1至4周一次施用所述第二抗HER2抗体。在某些实施方案中，每1周一次、约每2周一次、约每3周一次或约每4周一次施用所述第二抗HER2抗体。在一个实施方案中，每3周一次施用所述第二抗HER2抗体。在一些实施方案中，向所述受试者皮下施用所述第二抗HER2抗体。在一些实施方案中，向所述受试者腹膜内施用所述第二抗HER2抗体。在一些实施方案中，向所述受试者静脉内施用所述第二抗HER2抗体。在一些实施方案中，所述第二抗HER2抗体选自曲妥珠单抗、帕妥珠单抗、阿多曲妥珠单抗-恩美坦新和马格妥昔单抗。在一些实施方案中，所述第二抗HER2抗体是帕妥珠单抗。在一些实施方案中，约每3周一次以约600mg的剂量施用所述第二抗HER2抗体，并且皮下施用所述第二抗HER2抗体。在一些实施方案中，每3周一次以600mg的剂量施用所述第二抗HER2抗体，并且皮下施用所述第二抗HER2抗体。在一些实施方案中，所述第二抗HER2抗体是帕妥珠单抗并且约每3周一次以约600mg的剂量施用，并且皮下施用帕妥珠单抗。在一些实施方案中，所述第二抗HER2抗体是帕妥珠单抗并且每3周一次以600mg的剂量施用，并且皮下施用帕妥珠单抗。在一些实施方案中，约每3周一次以约6mg/kg的剂量施用所述第二抗HER2抗体，并且静脉内施用所述第二抗HER2抗体。在一些实施方案中，约每3周一次以约8mg/kg的剂量施用所述第二抗HER2抗体，并且静脉内施用所述第二抗HER2抗体。在一些实施方案中，如下约每3周一次施用所述第二抗HER2抗体：对于施用至所述受试者的第二抗HER2抗体的第一剂量以约8mg/kg的剂量，随后以约6mg/kg的后续剂量，其中静脉内施用第二抗HER2抗体。在一些实施方案中，每3周一次以6mg/kg的剂量施用所述第二抗HER2抗体，并且静脉内施用所述第二抗HER2抗体。在一些实施方案中，每3周一次以8mg/kg的剂量施用所述第二抗HER2抗体，并且静脉内施用所述第二抗HER2抗体。在一些实施方案中，如下每3周一次施用所述第二抗HER2抗体：对于施用至所述受试者

的第二抗HER2抗体的第一剂量以8mg/kg的剂量，随后以6mg/kg的后续剂量，其中静脉内施用第二抗HER2抗体。在一些实施方案中，所述第二抗HER2抗体是帕妥珠单抗并且约每3周一次以约6mg/kg的剂量施用，并且静脉内施用帕妥珠单抗。在一些实施方案中，所述第二抗HER2抗体是帕妥珠单抗并且约每3周一次以约8mg/kg的剂量施用，并且静脉内施用帕妥珠单抗。在一些实施方案中，所述第二抗HER2抗体是帕妥珠单抗并且如下约每3周一次施用：对于施用至所述受试者的帕妥珠单抗的第一剂量以约8mg/kg的剂量，随后以约6mg/kg的后续剂量，其中静脉内施用帕妥珠单抗。在一些实施方案中，所述第二抗HER2抗体是帕妥珠单抗并且每3周一次以6mg/kg的剂量施用，并且静脉内施用帕妥珠单抗。在一些实施方案中，所述第二抗HER2抗体是帕妥珠单抗并且每3周一次以8mg/kg的剂量施用，并且静脉内施用帕妥珠单抗。在一些实施方案中，所述第二抗HER2抗体是帕妥珠单抗并且如下每3周一次施用：对于施用至所述受试者的帕妥珠单抗的第一剂量以8mg/kg的剂量，随后以6mg/kg的后续剂量，其中静脉内施用帕妥珠单抗。在一些实施方案中，所述第二抗HER2抗体是帕妥珠单抗，并且以21天治疗周期向所述受试者施用且每个治疗周期向所述受试者施用一次。在一些实施方案中，所述第二抗HER2抗体是帕妥珠单抗，并且在21天治疗周期的第一天向所述受试者施用且每个治疗周期向所述受试者施用一次。

[0112] 在一些实施方案中，本文所述的治疗方法包括向所述受试者施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物。在一些实施方案中，以21天治疗周期向所述受试者施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物。在一些实施方案中，以约300mg的剂量向所述受试者每天两次施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物。在一些实施方案中，以300mg的剂量向所述受试者每天两次施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物。在一些实施方案中，以约600mg的剂量向所述受试者每天一次施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物。在一些实施方案中，以600mg的剂量向所述受试者每天一次施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物。在一些实施方案中，在21天治疗周期中的每一天，向所述受试者每天两次施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物。在一些实施方案中，向所述受试者口服施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物。在一些实施方案中，约每3周一次以约6mg/kg的剂量施用所述抗HER2抗体，并且静脉内施用所述抗HER2抗体。在一些实施方案中，约每3周一次以约8mg/kg的剂量施用所述抗HER2抗体，并且静脉内施用所述抗HER2抗体。在一些实施方案中，如下约每3周一次施用所述抗HER2抗体：对于施用至所述受试者的抗HER2抗体的第一剂量以约8mg/kg的剂量，随后以约6mg/kg的后续剂量，其中静脉内施用抗HER2抗体。在一些实施方案中，每3周一次以6mg/kg的剂量施用所述抗HER2抗体，并且静脉内施用所述抗HER2抗体。在一些实施方案中，每3周一次以8mg/kg的剂量施用所述抗HER2抗体，并且静脉内施用所述抗HER2抗体。在一些实施方案中，如下每3周一次施用所述抗HER2抗体：对于施用至所述受试者的抗HER2抗体的第一剂量以8mg/kg的剂量，随后以6mg/kg的后续剂量，其中静脉内施用抗HER2抗体。在一些实施方案中，所述抗HER2抗体是曲妥珠单抗并且约每3周一次以约6mg/kg的剂量施用，并且静脉内施用曲妥珠单抗。在一些实施方案中，所述抗HER2抗体是曲妥珠单抗并且约每3周一次以约8mg/kg的剂量施用，并且静脉内施用曲妥珠单抗。在一些实施方案中，所述抗HER2抗体是曲妥珠单抗并且如下约每3周一次施用：对于施用至所述受试者的曲妥珠单抗的第一剂量以约8mg/kg的剂量，随后以约6mg/kg的后续剂量，其中静脉内施用曲妥珠单抗。在一些实施方案中，所述抗HER2抗体是曲妥珠单抗并且每3周一次以6mg/kg的剂量施用，并且静脉内施用曲妥珠单抗。在一些实施方案中，所述抗HER2抗体是曲妥珠单抗并且

每3周一次以8mg/kg的剂量施用，并且静脉内施用曲妥珠单抗。在一些实施方案中，所述抗HER2抗体是曲妥珠单抗并且如下每3周一次施用：对于施用至所述受试者的曲妥珠单抗的第一剂量以8mg/kg的剂量，随后以6mg/kg的后续剂量，其中静脉内施用曲妥珠单抗。在一些实施方案中，所述抗HER2抗体是曲妥珠单抗，并且以21天治疗周期向所述受试者施用且每个治疗周期向所述受试者施用一次。在一些实施方案中，所述抗HER2抗体是曲妥珠单抗，并且在21天治疗周期的第一天向所述受试者施用且每个治疗周期向所述受试者施用一次。

[0113] 在一些实施方案中，本文所述的治疗方法包括向所述受试者施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物和至少一种抗HER2抗体。在一些实施方案中，本文所述的治疗方法包括向所述受试者施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物和至少一种抗HER2抗体，其中所述至少一种抗HER2抗体包含第一抗HER2抗体和第二抗HER2抗体，其中所述第一抗HER2抗体是曲妥珠单抗，所述第二抗HER2抗体是帕妥珠单抗。在一些实施方案中，以21天治疗周期向所述受试者施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物、曲妥珠单抗和帕妥珠单抗。在一些实施方案中，以约300mg的剂量向所述受试者每天两次施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物。在一些实施方案中，以300mg的剂量向所述受试者每天两次施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物。在一些实施方案中，以约600mg的剂量向所述受试者每天一次施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物。在一些实施方案中，以600mg的剂量向所述受试者每天一次施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物。在一些实施方案中，在21天治疗周期中的每一天，向所述受试者每天两次施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物。在一些实施方案中，向所述受试者口服施用妥卡替尼或其盐或溶剂化物。在一些实施方案中，约每3周一次以约6mg/kg的剂量施用所述第一抗HER2抗体，并且静脉内施用所述第一抗HER2抗体。在一些实施方案中，约每3周一次以约600mg的剂量施用所述第一抗HER2抗体，并且皮下施用所述第一抗HER2抗体。在一些实施方案中，约每3周一次以约420mg的剂量施用所述第二抗HER2抗体，并且静脉内施用所述第二抗HER2抗体。在一些实施方案中，约每3周一次以约600mg的剂量施用所述第二抗HER2抗体，并且皮下施用所述第二抗HER2抗体。在一些实施方案中，将所述第一抗HER2抗体和所述第二抗HER2抗体作为药物组合物一起施用。在一些实施方案中，将所述第一抗HER2抗体和所述第二抗HER2抗体作为包含约600mg所述第一抗HER2抗体和约600mg所述第二抗HER2抗体的药物组合物一起施用。在一些实施方案中，所述药物组合物还包含透明质酸酶。在一些实施方案中，所述药物组合物包含约20,000个单位的透明质酸酶。在一些实施方案中，皮下施用所述药物组合物。在一些实施方案中，每3周一次皮下施用所述药物组合物。

[0114] 在一个示例性实施方案中，本文所述的治疗方法包括约每3周一次以约6mg/kg的剂量静脉内施用曲妥珠单抗，并约每3周一次以约420mg的剂量静脉内施用帕妥珠单抗。

[0115] 在一个示例性实施方案中，本文所述的治疗方法包括约每3周一次以约600mg的剂量皮下施用曲妥珠单抗，并约每3周一次以约420mg的剂量静脉内施用帕妥珠单抗。

[0116] 在一个示例性实施方案中，本文所述的治疗方法包括约每3周一次皮下施用药物组合物，其中所述药物组合物包含约600mg曲妥珠单抗和约600mg帕妥珠单抗。

[0117] 在一个示例性实施方案中，本文所述的治疗方法包括约每3周一次皮下施用药物组合物，其中所述药物组合物包含约600mg曲妥珠单抗、约600mg帕妥珠单抗和约20,000个单位的透明质酸酶。

D.氟维司群剂量和施用

[0118] 在一些实施方案中，本文所述的治疗方法是治疗受试者的乳腺癌的方法。在一些实施方案中，所述乳腺癌是激素受体(HR)阳性(HR+)乳腺癌。在一些实施方案中，所述HR+乳腺癌是HER-2突变型乳腺癌。在一些实施方案中，向所述受试者施用氟维司群与本文所述的妥卡替尼或其盐或溶剂化物和本文所述的至少一种抗HER2抗体的组合。氟维司群(Faslodex®)是一种雌激素受体(ER)拮抗剂，被批准用于治疗在抗雌激素疗法后有疾病进展的绝经后妇女的激素受体(HR)阳性(HR+)转移性乳腺癌(mBC)。在一些实施方案中，向所述受试者施用氟维司群与妥卡替尼或其盐或溶剂化物和曲妥珠单抗的组合。在一些实施方案中，以约100mg与1,000mg之间的剂量(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)的氟维司群施用氟维司群。在一个实施方案中，以约500mg的剂量施用氟维司群。在一个实施方案中，以500mg的剂量施用氟维司群。在一些实施方案中，约每4周一次施用氟维司群。在一些实施方案中，每4周一次施用氟维司群。在一些实施方案中，在第一个21天治疗周期的第1天，每4周一次施用氟维司群。在一些实施方案中，第一个21天治疗周期的第1天是第一次施用曲妥珠单抗的那天。在一些实施方案中，从第一个21天治疗周期的第1天开始，以及在第一个21天治疗周期的第15天，每4周一次施用氟维司群。在一些实施方案中，从第一个21天治疗周期的第1天开始，以及在第一个21天治疗周期的第15天，每4周一次以500mg的剂量施用氟维司群。在一些实施方案中，肌内施用氟维司群。在一些实施方案中，从第一个21天治疗周期的第1天开始，以及在第一个21天治疗周期的第15天，每4周一次以500mg的剂量肌内施用氟维司群。

E.治疗结局

[0119] 在一些实施方案中，治疗所述受试者包括抑制癌细胞生长，抑制癌细胞增殖，抑制癌细胞迁移，抑制癌细胞侵袭，减少或消除癌症的一种或多种体征或症状，减小癌症肿瘤的大小(例如，体积)，减少癌症肿瘤的数量，减少癌细胞的数量，诱导癌细胞坏死、焦亡、胀亡、凋亡、自噬或其他细胞死亡，增加所述受试者的存活时间或增强另一种药物或疗法的治疗效果。

[0120] 在一些实施方案中，如本文所述治疗所述受试者导致的肿瘤生长抑制(TGI)指数在约10％与70％之间(例如，约10％、15％、20％、25％、30％、35％、40％、45％、50％、55％、60％、65％或70％)。优选地，治疗所述受试者导致的TGI指数是至少约70％(例如，约70％、71％、72％、73％、74％、75％、76％、77％、78％、79％、80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％)。更优选地，治疗所述受试者导致的TGI指数是至少约85％(例如，约85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％)。甚至更优选地，治疗所述受试者导致的TGI指数是至少约95％(例如，约95％、96％、97％、98％、99％或100％)。最优选地，治疗所述受试者导致的TGI指数是约100％或更多(例如，约100％、101％、102％、103％、104％、105％、106％、107％、108％、109％、110％、111％、112％、113％、114％、115％、116％、117％、118％、119％、120％、125％、130％、135％、140％、145％、150％或更多)。

[0121] 在特定实施方案中，用妥卡替尼和曲妥珠单抗治疗所述受试者导致的TGI指数大

于单独使用妥卡替尼或曲妥珠单抗时观察到的TGI指数。在一些情况下,治疗所述受试者导致的TGI指数大于单独使用妥卡替尼时观察到的TGI指数。在其他情况下,治疗所述受试者导致的TGI指数大于单独使用曲妥珠单抗时观察到的TGI指数。在一些实施方案中,治疗所述受试者导致的TGI指数比单独使用妥卡替尼或曲妥珠单抗时观察到的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%。

[0122] 在一些实施方案中,妥卡替尼和曲妥珠单抗的组合是协同的。在特定实施方案中,关于协同组合,治疗所述受试者导致的TGI指数大于妥卡替尼和曲妥珠单抗的组合产生累加效果时所预期的TGI指数。在一些情况下,施用妥卡替尼和曲妥珠单抗的组合时观察到的TGI指数比妥卡替尼和曲妥珠单抗的组合产生累加效果时所预期的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%。

[0123] 在一些实施方案中,如本文所述治疗所述受试者导致实体瘤中HER2的总量增加。在一些实施方案中,通过蛋白质印迹分析来确定实体瘤中HER2的量。在一些实施方案中,通过免疫组织化学来确定实体瘤中HER2的量。在一些实施方案中,通过质谱法来确定实体瘤中HER2的量。在一些实施方案中,通过ELISA来确定实体瘤中HER2的量。在一些实施方案中,通过实时定量PCR(qRT-PCR)来确定实体瘤中HER2的量。在一些实施方案中,通过微阵列分析来确定实体瘤中HER2的量。在一些实施方案中,如本文所述治疗所述受试者导致实体瘤中质膜结合的HER2的量增加。在一些实施方案中,通过定量荧光激活细胞分选法(qFACS)来确定实体瘤中质膜结合的HER2的量。在一些实施方案中,如本文所述治疗所述受试者导致HER2在细胞表面的停留时间增加。在一些实施方案中,如本文所述治疗所述受试者导致质膜结合的HER2的内化增加。在一些实施方案中,如本文所述治疗所述受试者导致HER2的溶酶体降解增加。

[0124] 在一个方面,用如本文所述的妥卡替尼和如本文所述的至少一种抗HER2抗体治疗癌症的方法导致在施用如本文所述的妥卡替尼和如本文所述的至少一种抗HER2抗体之后所述受试者中的一种或多种治疗效果相对于基线的改善。在一些实施方案中,所述一种或多种治疗效果是源自所述实体瘤的肿瘤的大小、客观反应率、反应持续时间、达到反应的时间、无进展存活期、总存活期或其任何组合。在一个实施方案中,所述一种或多种治疗效果是源自所述实体瘤的肿瘤的大小。在一个实施方案中,所述一种或多种治疗效果是肿瘤大小减小。在一个实施方案中,所述一种或多种治疗效果是疾病稳定。在一个实施方案中,所述一种或多种治疗效果是部分反应。在一个实施方案中,所述一种或多种治疗效果是完全反应。在一个实施方案中,所述一种或多种治疗效果是客观反应率。在一个实施方案中,所述一种或多种治疗效果是反应持续时间。在一个实施方案中,所述一种或多种治疗效果是达到反应的时间。在一个实施方案中,所述一种或多种治疗效果是无进展存活期。在一个实施方案中,所述一种或多种治疗效果是总存活期。在一个实施方案中,所述一种或多种治疗效果是癌症消退。

[0125] 在本文提供的方法或用途或用于所述用途的产品的一个实施方案中,对用如本文所述的妥卡替尼和如本文所述的至少一种抗HER2抗体的治疗的反应可以包括以下标准(RECIST标准1.1):

	类别	标准
基于靶病变	完全反应（CR）	所有靶病变消失。任何病理性淋巴结必须在短轴上减小至< 10 mm。
	部分反应（PR）	靶病变的最长直径（LD）的总和减小≥30%，以LD的基线总和作为参考。
	疾病稳定（SD）	以试验中的最小LD总和作为参考，既没有足够缩小以符合PR，也没有足够增加以符合PD。
	疾病进展（PD）	以在试验中记录的最小靶标LD总和作为参考，靶病变LD总和增加≥20%（和≥5 mm）；或出现一个或多个新病变。
基于非靶病变	CR	所有非靶病变消失，且肿瘤标志物水平正常化。所有淋巴结的大小必须是非病理性的（< 10 mm

		短轴）。
	SD	一个或多个非靶病变的持续存在或/和肿瘤标志物水平高于正常限值的维持。
	PD	一个或多个新病变的出现和/或现有非靶病变的明确进展。

[0126] 在本文提供的方法或用途或用于所述用途的产品的一个实施方案中，用本文所述的妥卡替尼和本文所述的至少一种抗HER2抗体的治疗的有效性通过测量客观反应率来评估。在一些实施方案中，所述客观反应率是肿瘤大小减小预定义量且持续最小时间段的患者的比例。在一些实施方案中，客观反应率是基于RECIST v1.1。在一个实施方案中，所述客观反应率是至少约20％、至少约25％、至少约30％、至少约35％、至少约40％、至少约45％、至少约50％、至少约60％、至少约70％或至少约80％。在一个实施方案中，所述客观反应率是至少约20％-80％。在一个实施方案中，所述客观反应率是至少约30％-80％。在一个实施方案中，所述客观反应率是至少约40％-80％。在一个实施方案中，所述客观反应率是至少约50％-80％。在一个实施方案中，所述客观反应率是至少约60％-80％。在一个实施方案中，所述客观反应率是至少约70％-80％。在一个实施方案中，所述客观反应率是至少约80％。在一个实施方案中，所述客观反应率是至少约85％。在一个实施方案中，所述客观反应率是至少约90％。在一个实施方案中，所述客观反应率是至少约95％。在一个实施方案中，所述客观反应率是至少约98％。在一个实施方案中，所述客观反应率是至少约99％。在一个实施方案中，所述客观反应率是至少20％、至少25％、至少30％、至少35％、至少40％、至少45％、至少50％、至少60％、至少70％或至少80％。在一个实施方案中，所述客观反应率是至少20％-80％。在一个实施方案中，所述客观反应率是至少30％-80％。在一个实施方案中，所述客观反应率是至少40％-80％。在一个实施方案中，所述客观反应率是至少50％-80％。在一个实施方案中，所述客观反应率是至少60％-80％。在一个实施方案中，所述客观反应率是至少70％-80％。在一个实施方案中，所述客观反应率是至少80％。在一个实施方案中，所述客观反应率是至少85％。在一个实施方案中，所述客观反应率是至少90％。在一个实施方案中，所述客观反应率是至少95％。在一个实施方案中，所述客观反应率是至少98％。在一个实施方案中，所述客观反应率是至少99％。在一个实施方案中，所述客观反应率是100％。

[0127] 在本文提供的方法或用途或用于所述用途的产品的一个实施方案中，对用本文所

述的妥卡替尼和本文所述的至少一种抗HER2抗体的治疗的反应通过测量源自本文所述的癌症的肿瘤(例如,实体瘤)的大小来评估。在一个实施方案中,相对于在施用本文所述的妥卡替尼和/或本文所述的至少一种抗HER2抗体之前源自所述癌症的肿瘤的大小,源自所述癌症的肿瘤的大小减小至少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约60%、至少约70%或至少约80%。在一个实施方案中,源自所述癌症的肿瘤的大小减小至少约10%-80%。在一个实施方案中,源自所述癌症的肿瘤的大小减小至少约20%-80%。在一个实施方案中,源自所述癌症的肿瘤的大小减小至少约30%-80%。在一个实施方案中,源自所述癌症的肿瘤的大小减小至少约40%-80%。在一个实施方案中,源自所述癌症的肿瘤的大小减小至少约50%-80%。在一个实施方案中,源自所述癌症的肿瘤的大小减小至少约60%-80%。在一个实施方案中,源自所述癌症的肿瘤的大小减小至少约70%-80%。在一个实施方案中,源自所述癌症的肿瘤的大小减小至少约80%。在一个实施方案中,源自所述癌症的肿瘤的大小减小至少约85%。在一个实施方案中,源自所述癌症的肿瘤的大小减小至少约90%。在一个实施方案中,源自所述癌症的肿瘤的大小减小至少约95%。在一个实施方案中,源自所述癌症的肿瘤的大小减小至少约98%。在一个实施方案中,源自所述癌症的肿瘤的大小减小至少约99%。在一个实施方案中,相对于在施用本文所述的妥卡替尼和/或本文所述的至少一种抗HER2抗体之前源自所述癌症的肿瘤的大小,源自所述癌症的肿瘤的大小减小至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少60%、至少70%或至少80%。在一个实施方案中,源自所述癌症的肿瘤的大小减小至少10%-80%。在一个实施方案中,源自所述癌症的肿瘤的大小减小至少20%-80%。在一个实施方案中,源自所述癌症的肿瘤的大小减小至少30%-80%。在一个实施方案中,源自所述癌症的肿瘤的大小减小至少40%-80%。在一个实施方案中,源自所述癌症的肿瘤的大小减小至少50%-80%。在一个实施方案中,源自所述癌症的肿瘤的大小减小至少60%-80%。在一个实施方案中,源自所述癌症的肿瘤的大小减小至少70%-80%。在一个实施方案中,源自所述癌症的肿瘤的大小减小至少80%。在一个实施方案中,源自所述癌症的肿瘤的大小减小至少85%。在一个实施方案中,源自所述癌症的肿瘤的大小减小至少90%。在一个实施方案中,源自所述癌症的肿瘤的大小减小至少95%。在一个实施方案中,源自所述癌症的肿瘤的大小减小至少98%。在一个实施方案中,源自所述癌症的肿瘤的大小减小至少99%。在一个实施方案中,源自所述癌症的肿瘤的大小减小100%。在一些实施方案中,通过磁共振成像(MRI)来测量源自所述癌症的肿瘤的大小。在一个实施方案中,通过计算机断层扫描(CT)来测量源自所述癌症的肿瘤的大小。在一个实施方案中,通过正电子发射断层扫描(PET)来测量源自所述癌症的肿瘤的大小。在一个实施方案中,通过乳房X线照相术来测量源自所述癌症的肿瘤的大小。在一个实施方案中,通过超声检查来测量源自所述癌症的肿瘤的大小。参见Gruber等人,2013,BMC Cancer.13:328。

[0128] 在本文所述提供的方法或用途或用于所述用途的产品的一个实施方案中,对用本文所述的妥卡替尼和本文所述的至少一种抗HER2抗体的治疗的反应促进源自本文所述的癌症的肿瘤(例如,实体瘤)的消退。在一个实施方案中,相对于在施用本文所述的妥卡替尼和/或本文所述的抗HER2抗体之前源自所述癌症的肿瘤的大小,源自所述癌症的肿瘤消退至少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、

至少约45％、至少约50％、至少约60％、至少约70％或至少约80％。在一个实施方案中，源自所述癌症的肿瘤消退至少约10％至约80％。在一个实施方案中，源自所述癌症的肿瘤消退至少约20％至约80％。在一个实施方案中，源自所述癌症的肿瘤消退至少约30％至约80％。在一个实施方案中，源自所述癌症的肿瘤消退至少约40％至约80％。在一个实施方案中，源自所述癌症的肿瘤消退至少约50％至约80％。在一个实施方案中，源自所述癌症的肿瘤消退至少约60％至约80％。在一个实施方案中，源自所述癌症的肿瘤消退至少约70％至约80％。在一个实施方案中，源自所述癌症的肿瘤消退至少约80％。在一个实施方案中，源自所述癌症的肿瘤消退至少约85％。在一个实施方案中，源自所述癌症的肿瘤消退至少约90％。在一个实施方案中，源自所述癌症的肿瘤消退至少约95％。在一个实施方案中，源自所述癌症的肿瘤消退至少约98％。在一个实施方案中，源自所述癌症的肿瘤消退至少约99％。在一个实施方案中，相对于在施用本文所述的妥卡替尼和/或本文所述的至少一种抗HER2抗体之前源自所述癌症的肿瘤的大小，源自所述癌症的肿瘤消退至少10％、至少15％、至少20％、至少25％、至少30％、至少35％、至少40％、至少45％、至少50％、至少60％、至少70％或至少80％。在一个实施方案中，源自所述癌症的肿瘤消退至少10％至80％。在一个实施方案中，源自所述癌症的肿瘤消退至少20％至80％。在一个实施方案中，源自所述癌症的肿瘤消退至少30％至80％。在一个实施方案中，源自所述癌症的肿瘤消退至少40％至80％。在一个实施方案中，源自所述癌症的肿瘤消退至少50％至80％。在一个实施方案中，源自所述癌症的肿瘤消退至少60％至80％。在一个实施方案中，源自所述癌症的肿瘤消退至少70％至80％。在一个实施方案中，源自所述癌症的肿瘤消退至少80％。在一个实施方案中，源自所述癌症的肿瘤消退至少85％。在一个实施方案中，源自所述癌症的肿瘤消退至少90％。在一个实施方案中，源自所述癌症的肿瘤消退至少95％。在一个实施方案中，源自所述癌症的肿瘤消退至少98％。在一个实施方案中，源自所述癌症的肿瘤消退至少99％。在一个实施方案中，源自所述癌症的肿瘤消退100％。在一个实施方案中，通过磁共振成像(MRI)来确定肿瘤的消退。在一个实施方案中，通过计算机断层扫描(CT)来确定肿瘤的消退。在一个实施方案中，通过正电子发射断层扫描(PET)来确定肿瘤的消退。在一个实施方案中，通过乳房X线照相术来确定肿瘤的消退。在一个实施方案中，通过超声检查来确定肿瘤的消退。参见Gruber等人,2013,BMC Cancer.13:328。

[0129] 在本文所述的方法或用途或用于所述用途的产品的一个实施方案中，对用本文所述的妥卡替尼和本文所述的至少一种抗HER2抗体的治疗的反应通过测量在施用本文所述的妥卡替尼和/或本文所述的至少一种抗HER2抗体之后的无进展存活期的时间来评估。在一些实施方案中，在施用本文所述的妥卡替尼和/或本文所述的至少一种抗HER2抗体之后，所述受试者展现出至少约1个月、至少约2个月、至少约3个月、至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月、至少约10个月、至少约11个月、至少约12个月、至少约十八个月、至少约两年、至少约三年、至少约四年或至少约五年的无进展存活期。在一些实施方案中，在施用本文所述的妥卡替尼和/或本文所述的至少一种抗HER2抗体之后，所述受试者展现出至少约6个月的无进展存活期。在一些实施方案中，在施用本文所述的妥卡替尼和/或本文所述的至少一种抗HER2抗体之后，所述受试者展现出至少约一年的无进展存活期。在一些实施方案中，在施用本文所述的妥卡替尼和/或本文所述的至少一种抗HER2抗体之后，所述受试者展现出至少约两年的无进展存活期。在一些实施

方案中，在施用本文所述的妥卡替尼和/或本文所述的至少一种抗HER2抗体之后，所述受试者展现出至少约三年的无进展存活期。在一些实施方案中，在施用本文所述的妥卡替尼和/或本文所述的至少一种抗HER2抗体之后，所述受试者展现出至少约四年的无进展存活期。在一些实施方案中，在施用本文所述的妥卡替尼和/或本文所述的至少一种抗HER2抗体之后，所述受试者展现出至少约五年的无进展存活期。在一些实施方案中，在施用本文所述的妥卡替尼和/或本文所述的至少一种抗HER2抗体之后，所述受试者展现出至少1个月、至少2个月、至少3个月、至少4个月、至少5个月、至少6个月、至少7个月、至少8个月、至少9个月、至少10个月、至少11个月、至少12个月、至少十八个月、至少两年、至少三年、至少四年或至少五年的无进展存活期。在一些实施方案中，在施用本文所述的妥卡替尼和/或本文所述的至少一种抗HER2抗体之后，所述受试者展现出至少6个月的无进展存活期。在一些实施方案中，在施用本文所述的妥卡替尼和/或本文所述的至少一种抗HER2抗体之后，所述受试者展现出至少一年的无进展存活期。在一些实施方案中，在施用本文所述的妥卡替尼和/或本文所述的至少一种抗HER2抗体之后，所述受试者展现出至少两年的无进展存活期。在一些实施方案中，在施用本文所述的妥卡替尼和/或本文所述的至少一种抗HER2抗体之后，所述受试者展现出至少三年的无进展存活期。在一些实施方案中，在施用本文所述的妥卡替尼和/或本文所述的至少一种抗HER2抗体之后，所述受试者展现出至少四年的无进展存活期。在一些实施方案中，在施用本文所述的妥卡替尼和/或本文所述的至少一种抗HER2抗体之后，所述受试者展现出至少五年的无进展存活期。

[0130] 在本文所述的方法或用途或用于所述用途的产品的一个实施方案中，对用本文所述的妥卡替尼和本文所述的至少一种抗HER2抗体的治疗的反应通过测量在施用本文所述的妥卡替尼和/或本文所述的至少一种抗HER2抗体之后的总存活期的时间来评估。在一些实施方案中，在施用本文所述的妥卡替尼和/或本文所述的至少一种抗HER2抗体之后，所述受试者展现出至少约1个月、至少约2个月、至少约3个月、至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月、至少约10个月、至少约11个月、至少约12个月、至少约十八个月、至少约两年、至少约三年、至少约四年或至少约五年的总存活期。在一些实施方案中，在施用本文所述的妥卡替尼和/或本文所述的至少一种抗HER2抗体之后，所述受试者展现出至少约6个月的总存活期。在一些实施方案中，在施用本文所述的妥卡替尼和/或本文所述的至少一种抗HER2抗体之后，所述受试者展现出至少约一年的总存活期。在一些实施方案中，在施用本文所述的妥卡替尼和/或本文所述的至少一种抗HER2抗体之后，所述受试者展现出至少约两年的总存活期。在一些实施方案中，在施用本文所述的妥卡替尼和/或本文所述的至少一种抗HER2抗体之后，所述受试者展现出至少约三年的总存活期。在一些实施方案中，在施用本文所述的妥卡替尼和/或本文所述的至少一种抗HER2抗体之后，所述受试者展现出至少约四年的总存活期。在一些实施方案中，在施用本文所述的妥卡替尼和/或本文所述的至少一种抗HER2抗体之后，所述受试者展现出至少约五年的总存活期。在一些实施方案中，在施用本文所述的妥卡替尼和/或本文所述的至少一种抗HER2抗体之后，所述受试者展现出至少1个月、至少2个月、至少3个月、至少4个月、至少5个月、至少6个月、至少7个月、至少8个月、至少9个月、至少10个月、至少11个月、至少约12个月、至少十八个月、至少两年、至少三年、至少四年或至少五年的总存活期。在一些实施方案中，在施用本文所述的妥卡替尼和/或本文所述的至少一种抗HER2抗体之后，所述受试者展

现出至少6个月的总存活期。在一些实施方案中，在施用本文所述的妥卡替尼和/或本文所述的至少一种抗HER2抗体之后，所述受试者展现出至少一年的总存活期。在一些实施方案中，在施用本文所述的妥卡替尼和/或本文所述的至少一种抗HER2抗体之后，所述受试者展现出至少两年的总存活期。在一些实施方案中，在施用本文所述的妥卡替尼和/或本文所述的至少一种抗HER2抗体之后，所述受试者展现出至少三年的总存活期。在一些实施方案中，在施用本文所述的妥卡替尼和/或本文所述的至少一种抗HER2抗体之后，所述受试者展现出至少四年的总存活期。在一些实施方案中，在施用本文所述的妥卡替尼和/或本文所述的至少一种抗HER2抗体之后，所述受试者展现出至少五年的总存活期。

[0131] 在本文所述的方法或用途或用于所述用途的产品的一个实施方案中，对用本文所述的妥卡替尼和本文所述的至少一种抗HER2抗体的治疗的反应通过测量施用本文所述的妥卡替尼和/或本文所述的抗HER2抗体之后对本文所述的妥卡替尼和本文所述的至少一种抗HER2抗体的反应持续时间来评估。在一些实施方案中，在施用本文所述的妥卡替尼和/或本文所述的至少一种抗HER2抗体之后，对本文所述的妥卡替尼和本文所述的至少一种抗HER2抗体的反应持续时间是至少约1个月、至少约2个月、至少约3个月、至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月、至少约10个月、至少约11个月、至少约12个月、至少约十八个月、至少约两年、至少约三年、至少约四年或至少约五年。在一些实施方案中，在施用本文所述的妥卡替尼和/或本文所述的至少一种抗HER2抗体之后，对本文所述的妥卡替尼和本文所述的至少一种抗HER2抗体的反应持续时间是至少约6个月。在一些实施方案中，在施用本文所述的妥卡替尼和/或本文所述的至少一种抗HER2抗体之后，对本文所述的妥卡替尼和本文所述的至少一种抗HER2抗体的反应持续时间是至少约一年。在一些实施方案中，在施用本文所述的妥卡替尼和/或本文所述的至少一种抗HER2抗体之后，对本文所述的妥卡替尼和本文所述的至少一种抗HER2抗体的反应持续时间是至少约两年。在一些实施方案中，在施用本文所述的妥卡替尼和/或本文所述的至少一种抗HER2抗体之后，对本文所述的妥卡替尼和本文所述的至少一种抗HER2抗体的反应持续时间是至少约三年。在一些实施方案中，在施用本文所述的妥卡替尼和/或本文所述的至少一种抗HER2抗体之后，对本文所述的妥卡替尼和本文所述的至少一种抗HER2抗体的反应持续时间是至少约四年。在一些实施方案中，在施用本文所述的妥卡替尼和/或本文所述的至少一种抗HER2抗体之后，对本文所述的妥卡替尼和本文所述的至少一种抗HER2抗体的反应持续时间是至少约五年。在一些实施方案中，在施用本文所述的妥卡替尼和/或本文所述的至少一种抗HER2抗体之后，对本文所述的妥卡替尼和本文所述的至少一种抗HER2抗体的反应持续时间是至少1个月、至少2个月、至少3个月、至少4个月、至少5个月、至少6个月、至少7个月、至少8个月、至少9个月、至少10个月、至少11个月、至少12个月、至少十八个月、至少两年、至少三年、至少四年或至少五年。在一些实施方案中，在施用本文所述的妥卡替尼和/或本文所述的至少一种抗HER2抗体之后，对本文所述的妥卡替尼和本文所述的至少一种抗HER2抗体的反应持续时间是至少6个月。在一些实施方案中，在施用本文所述的妥卡替尼和/或本文所述的至少一种抗HER2抗体之后，对本文所述的妥卡替尼和本文所述的至少一种抗HER2抗体的反应持续时间是至少一年。在一些实施方案中，在施用本文所述的妥卡替尼和/或本文所述的至少一种抗HER2抗体之后，对本文所述的妥卡替尼和本文所述的至少一种抗HER2抗体的反应持续时间是至少两年。在一些实施方案中，在施用本文所述的妥卡

替尼和/或本文所述的至少一种抗HER2抗体之后，对本文所述的妥卡替尼和本文所述的至少一种抗HER2抗体的反应持续时间是至少三年。在一些实施方案中，在施用本文所述的妥卡替尼和/或本文所述的至少一种抗HER2抗体之后，对本文所述的妥卡替尼和本文所述的至少一种抗HER2抗体的反应持续时间是至少四年。在一些实施方案中，在施用本文所述的妥卡替尼和/或本文所述的至少一种抗HER2抗体之后，对本文所述的妥卡替尼和本文所述的至少一种抗HER2抗体的反应持续时间是至少五年。

F.组合物

[0132] 在另一方面，本发明提供了一种药物组合物，所述药物组合物包含本文所述的妥卡替尼和药学上可接受的载体。在另一方面，本发明提供了一种药物组合物，所述药物组合物包含本文所述的至少一种抗HER2抗体和药学上可接受的载体。在另一方面，本发明提供了一种药物组合物，所述药物组合物包含本文所述的妥卡替尼、本文所述的至少一种抗HER2抗体和药学上可接受的载体。在一些实施方案中，所述至少一种抗HER2抗体是选自以下的成员：曲妥珠单抗、帕妥珠单抗、阿多曲妥珠单抗-恩美坦新、马格妥昔单抗及其组合。在一些情况下，所述至少一种抗HER2抗体是曲妥珠单抗和帕妥珠单抗的组合。在一些实施方案中，所述至少一种抗HER2抗体是曲妥珠单抗。

[0133] 在一些实施方案中，本文所述的妥卡替尼以约0.1nM与10nM之间(例如，约0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、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10nM)的浓度存在。在其他实施方案中，本文所述的妥卡替尼以约10nM与100nM之间(例如，约10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95或100nM)的浓度存在。在一些其他实施方案中，本文所述的妥卡替尼以约100nM与1,000nM之间(例如，约100、150、200、250、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950或1,000nM)的浓度存在。在又其他实施方案中，本文所述的妥卡替尼以至少约1,000nM至10,000nM(例如，至少约1,000、1,100、1,200、1,300、1,400、1,500、1,600、1,700、1,800、1,900、2,000、2,100、2,200、2,300、2,400、2,500、2,600、2,700、2,800、2,900、3,000、3,100、3,200、3,300、3,400、3,500、3,600、3,700、3,800、3,900、4,000、4,100、4,200、4,300、4,400、4,500、4,600、4,700、4,800、4,900、5,000、5,100、5,200、5,300、5,400、5,500、5,600、5,700、5,800、5,900、6,000、6,100、6,200、6,300、6,400、6,500、6,600、6,700、6,800、6,900、7,000、7,100、7,200、7,300、7,400、7,500、7,600、7,700、7,800、7,900、8,000、8,100、8,200、8,300、8,400、8,500、8,600、8,700、8,800、8,900、9,000、9,100、9,200、9,300、9,400、9,500、9,600、9,700、9,800、9,900、10,000或更多nM)的浓度存在。

[0134] 在一些实施方案中，本文所述的至少一种抗HER2抗体以约0.1nM与10nM之间(例如，约0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、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10nM)的浓度存在。在其他实施方案中，本文所述的至少一种抗HER2抗体以约10nM与100nM之间(例如，约10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95或100nM)的浓度存在。在一些其他实施方案中，所述至少一种抗HER2抗体以约100nM与1,000nM之间(例如，约100、150、200、250、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950或1,000nM)的浓度存在。在又其他实施方案中，所述至少一种抗HER2抗体以至少约1,000nM至10,000nM(例如，至少约1,000、1,100、1,200、1,300、1,400、1,500、1,600、1,700、1,800、1,900、2,000、2,100、2,200、2,300、2,400、2,500、2,600、2,700、

2,800、2,900、3,000、3,100、3,200、3,300、3,400、3,500、3,600、3,700、3,800、3,900、4,000、4,100、4,200、4,300、4,400、4,500、4,600、4,700、4,800、4,900、5,000、5,100、5,200、5,300、5,400、5,500、5,600、5,700、5,800、5,900、6,000、6,100、6,200、6,300、6,400、6,500、6,600、6,700、6,800、6,900、7,000、7,100、7,200、7,300、7,400、7,500、7,600、7,700、7,800、7,900、8,000、8,100、8,200、8,300、8,400、8,500、8,600、8,700、8,800、8,900、9,000、9,100、9,200、9,300、9,400、9,500、9,600、9,700、9,800、9,900、10,000或更多nM)的浓度存在。

[0135] 在一些实施方案中,存在一种药物组合物,所述药物组合物包含本文所述的至少一种抗HER2抗体,其中所述至少一种抗HER2抗体包含第一抗HER2抗体和第二抗HER2抗体,其中第一抗HER2抗体和第二抗HER2抗体中的每种以约0.1nM与10nM之间(例如,约0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、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10nM)的浓度存在。在其他实施方案中,本文所述的第一抗HER2抗体和第二抗HER2抗体中的每种以约10nM与100nM之间(例如,约10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95或100nM)的浓度存在。在一些其他实施方案中,第一抗HER2抗体和第二抗HER2抗体中的每种以约100nM与1,000nM之间(例如,约100、150、200、250、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950或1,000nM)的浓度存在。在又其他实施方案中,第一抗HER2抗体和第二抗HER2抗体中的每种以至少约1,000nM至10,000nM(例如,至少约1,000、1,100、1,200、1,300、1,400、1,500、1,600、1,700、1,800、1,900、2,000、2,100、2,200、2,300、2,400、2,500、2,600、2,700、2,800、2,900、3,000、3,100、3,200、3,300、3,400、3,500、3,600、3,700、3,800、3,900、4,000、4,100、4,200、4,300、4,400、4,500、4,600、4,700、4,800、4,900、5,000、5,100、5,200、5,300、5,400、5,500、5,600、5,700、5,800、5,900、6,000、6,100、6,200、6,300、6,400、6,500、6,600、6,700、6,800、6,900、7,000、7,100、7,200、7,300、7,400、7,500、7,600、7,700、7,800、7,900、8,000、8,100、8,200、8,300、8,400、8,500、8,600、8,700、8,800、8,900、9,000、9,100、9,200、9,300、9,400、9,500、9,600、9,700、9,800、9,900、10,000或更多nM)的浓度存在。在一些实施方案中,所述药物组合物用于皮下施用。在一些实施方案中,所述药物组合物包含透明质酸酶。

[0136] 本发明的药物组合物可以通过药学领域熟知的任何方法制备。适用于本发明的药学上可接受的载体包括任何标准药物载体、缓冲剂和赋形剂,包括磷酸盐缓冲盐水溶液、水和乳剂(如油/水或水/油乳剂)以及各种类型的润湿剂或辅助剂。合适的药物载体及其配制品在Remington's Pharmaceutical Sciences(Mack Publishing Co.,伊斯顿,第19版1995)中有描述。优选的药物载体取决于活性剂的预期施用方式。

[0137] 本发明的药物组合物可以包括作为活性成分的药物(例如,本文所述的妥卡替尼和本文所述的至少一种抗HER2抗体)或其任何药学上可接受的盐的组合和药学上可接受的载体或赋形剂或稀释剂。药物组合物可以任选地含有其他治疗成分。

[0138] 根据常规药物混合技术,可以将所述组合物(例如,包含本文所述的妥卡替尼、本文所述的至少一种抗HER2抗体或其组合)作为活性成分与合适的药物载体或赋形剂组合为紧密混合物。考虑将适用于施用所需的制剂形式的任何载体或赋形剂与本文公开的化合物一起使用。

[0139] 药物组合物包括适用于口服、外用、肠胃外、肺、鼻或直肠施用的那些。在任何给定

情况下,最合适的施用途径将部分取决于癌症病症的性质和严重程度,并且还任选地取决于HER2状态或癌症的分期。

[0140] 其他药物组合物包括适用于全身(例如,肠内或肠胃外)施用的那些。全身施用包括口服、直肠、舌下或唇下施用。肠胃外施用包括例如静脉内、肌内、小动脉内、真皮内、皮下、腹膜内、心室内和颅内施用。其他递送模式包括但不限于使用脂质体配制品、静脉内输注、透皮贴剂等。在特定实施方案中,可以瘤内施用本发明的药物组合物。

[0141] 用于肺部施用的组合物包括但不限于干粉组合物,所述干粉组合物由本文所述的化合物(例如,本文所述的妥卡替尼、本文所述的至少一种抗HER2抗体或其组合)或其盐的粉末以及合适的载体或润滑剂的粉末组成。可以从本领域技术人员已知的任何合适的干粉吸入器装置中吸入用于肺部施用的组合物。

[0142] 用于全身施用的组合物包括但不限于干粉组合物,所述干粉组合物由如本文所阐述的组合物(例如,本文所述的妥卡替尼、本文所述的至少一种抗HER2抗体或其组合)以及合适的载体或赋形剂的粉末组成。用于全身施用的组合物可以表现为但不限于片剂、胶囊、丸剂、糖浆、溶液和混悬剂。

[0143] 在一些实施方案中,所述组合物(例如,本文所述的妥卡替尼、本文所述的至少一种抗HER2抗体或其组合)还包括药物表面活性剂。在其他实施方案中,所述组合物还包括冷冻保护剂。在一些实施方案中,所述冷冻保护剂选自葡萄糖、蔗糖(sucrose)、海藻糖、乳糖、谷氨酸钠、PVP、HPβCD、CD、甘油、麦芽糖、甘露醇和蔗糖(saccharose)。

[0144] 用于本发明的药物组合物或药物可以使用一种或多种生理学上可接受的载体或赋形剂通过标准技术来配制。合适的药物载体在本文和Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第21版,University of the Sciences in Philadelphia,Lippencott Williams&Wilkins(2005)中有描述。

[0145] 所述组合物(例如,本文所述的妥卡替尼、本文所述的至少一种抗HER2抗体或其组合)的控制释放肠胃外配制品可以制备为植入物、油性注射剂或颗粒系统。关于递送系统的广泛概述,参见Banga,A.J.,Therapeutic Peptides and Proteins:Formulation,Processing,and Delivery Systems,Technomic Publishing Company,Inc.,宾夕法尼亚州兰卡斯特,(1995),将其通过引用并入本文。颗粒系统包括微球、微粒、微胶囊、纳米胶囊、纳米球和纳米颗粒。

[0146] 聚合物可以用于离子控制释放本发明的组合物。用于受控药物递送的各种可降解和不可降解的聚合物基质是本领域已知的(Langer R.,Accounts Chem.Res.,26:537-542(1993))。例如,嵌段共聚物泊洛沙姆407在低温下以粘性但可流动的液体形式存在,但在体温下形成半固体凝胶。它已被证明是重组白介素2和脲酶的配制和持续递送的有效媒介物(Johnston等人,Pharm.Res.,9:425-434(1992);以及Pec等人,J.Parent.Sci.Tech.,44(2):58 65(1990))。可替代地,羟基磷灰石已经被用作用于控制释放蛋白质的微载体(Ijntema等人,Int.J.Pharm.,112:215-224(1994))。在又另一方面,将脂质体用于脂质胶囊化药物的控制释放以及药物靶向(Betageri等人,LIPOSOME DRUG DELIVERY SYSTEMS,Technomic Publishing Co.,Inc.,宾夕法尼亚州兰卡斯特(1993))。已知许多另外的用于控制递送治疗性蛋白质的系统。参见例如,美国专利号5,055,303、5,188,837、4,235,871、4,501,728、4,837,028、4,957,735和5,019,369、5,055,303、5,514,670、5,413,797、5,268,

164、5,004,697、4,902,505、5,506,206、5,271,961、5,254,342和5,534,496，将其各自通过引用并入本文。

[0147] 对于本文所述的妥卡替尼和/或本文所述的至少一种抗HER2抗体的组合的口服施用，药物组合物或药物可以采用例如通过常规手段与药学上可接受的赋形剂一起制备的片剂或胶囊的形式。本发明提供了片剂和明胶胶囊，所述片剂和明胶胶囊包含本文所述的妥卡替尼、本文所述的至少一种抗HER2抗体或其组合，或这些药物的干燥固体粉末，以及(a)稀释剂或填充剂，例如乳糖、右旋糖、蔗糖、甘露醇、山梨醇、纤维素(例如，乙基纤维素、微晶纤维素)、甘氨酸、果胶、聚丙烯酸酯或磷酸氢钙、硫酸钙；(b)润滑剂，例如二氧化硅、滑石、硬脂酸、镁盐或钙盐、金属硬脂酸盐、胶体二氧化硅、氢化植物油、玉米淀粉、苯甲酸钠、乙酸钠或聚乙二醇；对于片剂，还包含(c)粘合剂，例如硅酸镁铝、淀粉糊、明胶、黄芪胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、聚乙烯吡咯烷酮或羟丙基甲基纤维素；如果需要，包含(d)崩解剂，例如淀粉(例如，马铃薯淀粉或淀粉钠)、乙醇酸盐、琼脂、海藻酸或其钠盐或泡腾混合物；(e)润湿剂，例如月桂基硫酸钠；或(f)吸收剂、着色剂、调味剂和甜味剂。

[0148] 根据本领域已知的方法，片剂可以进行薄膜包衣或肠溶包衣。用于口服施用的液体制剂可以采用例如溶液、糖浆或混悬剂的形式，或者它们可以呈现为干燥产品，用于在使用前用水或其他合适的媒介物重构。此类液体制剂可以通过常规手段与药学上可接受的添加剂一起制备，所述药学上可接受的添加剂例如助悬剂，例如山梨醇糖浆、纤维素衍生物或氢化食用脂肪；乳化剂，例如卵磷脂或阿拉伯胶；非水性媒介物，例如杏仁油、油性酯、乙醇或分馏植物油；和防腐剂，例如对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯或山梨酸。所述制剂还可以适当地含有缓冲盐、调味剂、着色剂或甜味剂。如果需要，可以适当地配制用于口服施用的制剂以获得所述一种或多种活性化合物的控制释放。

[0149] 用于局部施用的本文所述的妥卡替尼、本文所述的至少一种抗HER2抗体或其组合的典型配制品包括乳膏、软膏、喷雾剂、洗剂和贴剂。然而，可以将所述药物组合物配制为用于任何类型的施用，例如用注射器或其他装置进行的真皮内、真皮下、静脉内、肌内、皮下、鼻内、脑内、气管内、动脉内、腹膜内、膀胱内、胸膜内、冠状动脉内或瘤内注射。还考虑了用于通过吸入施用的配制品(例如，气雾剂)或用于口服或直肠施用的配制品。

[0150] 用于透皮应用的合适配制品包括有效量的一种或多种本文所述的化合物和任选的载体。优选的载体包括可吸收的药理学上可接受的溶剂，以帮助透过宿主的皮肤。例如，透皮装置呈绷带的形式，所述绷带包括背衬构件、含有所述化合物和任选的载体的储器、任选的速率控制屏障(以用于在延长的时间段内以受控和预定速率将所述化合物递送至宿主的皮肤)以及将装置固定至皮肤上的工具。还可以使用基质透皮配制品。

[0151] 可以将本文所阐述的组合物和配制品(例如，本文所述的妥卡替尼、本文所述的至少一种抗HER2抗体或其组合)配制为用于通过注射(例如通过推注或连续输注)进行肠胃外施用。注射用配制品可以以单位剂型呈现，例如在安瓿中或多剂量容器中，并添加有防腐剂。可注射组合物优选地是等渗水性溶液或混悬剂，并且栓剂优选地由脂肪乳剂或混悬剂制备。所述组合物可以被灭菌或含有辅助剂，如防腐剂、稳定剂、润湿剂或乳化剂、溶液促进剂、用于调节渗透压的盐或缓冲剂。可替代地，所述一种或多种活性成分可以呈粉末形式，用于在使用前用合适的媒介物(例如，无菌的无热原水)构造。此外，它们还可以含有其他在治疗上有价值的物质。根据常规的混合、造粒或包衣方法分别制备所述组合物。

[0152] 对于通过吸入施用,所述组合物(例如,包含本文所述的妥卡替尼、本文所述的至少一种抗HER2抗体或其组合)可以借助于合适的推进剂(例如,二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他合适的气体)从加压包装或雾化器中以气溶胶喷雾剂呈现形式便利地递送。在加压气溶胶的情况下,剂量单位可以通过提供递送计量量的阀来确定。可以将例如用于吸入器或吹入器中的明胶的胶囊和药筒配制为含有所述一种或多种化合物与合适的粉末基质(例如,乳糖或淀粉)的粉末混合物。

[0153] 还可以将所述组合物(例如,包含本文所述的妥卡替尼、本文所述的至少一种抗HER2抗体或其组合)配制成直肠用组合物,例如栓剂或保留灌肠剂,例如含有常规栓剂基质(例如,可可脂或其他甘油酯)。

[0154] 此外,可以将所述一种或多种活性成分配制为储库制剂。此类长效配制品可以通过植入(例如,皮下或肌内)或通过肌内注射施用。因此,例如,可以将一种或多种本文所述的化合物与合适的聚合物材料或疏水性材料(例如作为在可接受的油中的乳剂)或离子交换树脂一起配制,或配制成略微可溶的衍生物(例如,配制成略微可溶的盐)。

G.制品和试剂盒

[0155] 在另一方面,本发明提供了一种用于治疗受试者的乳腺癌或改善其影响的制品或试剂盒,所述制品或试剂盒包含本发明的药物组合物(例如,包含本文所述的妥卡替尼、本文所述的至少一种抗HER2抗体或其组合的药物组合物)。在一些实施方案中,所述至少一种抗HER2抗体是曲妥珠单抗、帕妥珠单抗、阿多曲妥珠单抗-恩美坦新、马格妥昔单抗或其组合。在一些情况下,所述至少一种抗HER2抗体是曲妥珠单抗和帕妥珠单抗的组合。在一些实施方案中,所述至少一种抗HER2抗体是曲妥珠单抗。

[0156] 所述制品或试剂盒适用于治疗癌症或改善其影响,特别是已经确定表达HER2的突变形式的实体瘤。在一些实施方案中,所述癌症是晚期癌症。

[0157] 可以在制品或试剂盒中提供用于实施本发明的各种方法的材料和试剂以有利于所述方法的执行。如本文所用,术语“试剂盒”包括有利于处理、测定、分析或操纵的物品的组合。特别地,本发明的试剂盒可用于广泛范围的应用,包括例如诊断、预后、治疗等。

[0158] 制品或试剂盒可以含有化学试剂以及其他组分。此外,本发明的制品或试剂盒可以包括但不限于给使用者的说明书、用于施用本文所述的妥卡替尼和本文所述的抗HER2抗体的组合或其药物组合物的设备和试剂、样品管、保持器、托盘、架子、皿、板、溶液、缓冲液或其他化学试剂。在一些实施方案中,所述制品或试剂盒含有用于确定基因(例如,KRAS、NRAS、BRAF)的基因型或确定样品中HER2的表达的说明书、设备或试剂。本发明的制品或试剂盒还可以包装以便于储存和安全运输,例如包装在具有盖的盒子中。

[0159] 通过参考以下实施例将更全面地理解本发明。然而,它们不应被解释为限制本发明的范围。应理解,本文所述的实施例和实施方案仅用于说明目的,并且根据它们进行的各种修改或改变应为本领域技术人员知晓,并且应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。

实施例

实施例1:妥卡替尼与曲妥珠单抗的组合在先前接受过治疗的由HER2改变驱动的局部晚期不可切除或转移性实体瘤受试者中的II期篮式研究

[0160] 设计这项多群组、开放标签、多中心、国际2期临床研究来评估妥卡替尼与曲妥珠

单抗的组合用于治疗具有HER2改变的所选实体瘤的活性、安全性和耐受性。根据肿瘤组织学和HER2改变状态，将受试者纳入不同的群组中。

[0161] 有5个HER2过表达/扩增的肿瘤特异性群组(宫颈癌[群组1]、子宫癌[群组2]、胆道癌[群组3]、尿路上皮癌[群组4]和非鳞状非小细胞肺癌[NSCLC][群组5])，2个具有HER2突变的肿瘤特异性群组(非鳞状NSCLC[群组7]和乳腺癌[群组8])，以及2个将纳入所有其他HER2扩增/过表达实体瘤类型(乳腺癌、胃癌或胃食管交界腺癌[GEC]和结直肠癌[CRC]除外)或HER2突变型实体瘤类型的群组(分别为群组6和9)。

[0162] 如果在群组6或9中纳入了足够数量的具有特定肿瘤类型的受试者，则主办者可以在从任选的群组10至15中抽取的单独群组中评价该肿瘤类型。如果任何任选的群组是开放的，所有入选具有适当肿瘤类型的群组6或9的受试者将被重新分配到新的肿瘤特异性群组中；群组6和9中的这些受试者将被替换。

[0163] 在第1阶段中，群组1至5和7中的每个群组最多可以招募大约12名可评估反应的受试者。如果在特定群组的第1阶段观察到足够的活性，则将最多总计30名可评估反应的受试者纳入该群组(第2阶段扩展)，以进一步表征研究方案在给定疾病和HER2改变类型中的活性和安全性。群组6、8和9将纳入最多30名可评估反应的受试者，而无需在12名受试者中进行第1阶段评估。无法评估反应的受试者将被替换。下表显示了群组的定义：根据疾病类型和HER2改变定义群组，以及受试者数量

	HER2改变		每个群组的受试者数量	
	过表达/扩增	突变	第1阶段	第1阶段和第2阶段
宫颈癌	群组1		12	30
子宫癌	群组2		12	30
胆道癌（胆囊癌和胆管癌）	群组3		12	30
尿路上皮癌	群组4		12	30
非鳞状NSCLC	群组5	群组7	12	30
其他实体瘤（乳腺癌、GEC和CRC除外）	群组6		30	
乳腺癌		群组8	30	
所有实体瘤（乳腺癌和非鳞状NSCLC除外）		群组9	30	
任选的肿瘤特异性群组				
宫颈癌		群组10	12	30
子宫癌		群组11	12	30
胆道癌		群组12	12	30
尿路上皮癌		群组13	12	30
另外的肿瘤特异性群组	群组14	群组15	12	30

[0164] 研究治疗由以下构成：妥卡替尼300mg，每天两次(BID)，通过口服施用(PO)；与以下组合：在第1周期第1天，曲妥珠单抗8mg/kg，静脉内施用(IV)，然后从第2周期第1天开始每21天施用6mg/kg。具有激素受体(HR)阳性(HR+)HER2突变型乳腺癌的受试者也将接受妥卡替尼和曲妥珠单抗的组合，从第1周期第1天开始以及在第1周期第15天，每4周一次肌内(IM)施用氟维司群500mg。安全性监测委员会(SMC)将负责定期监测研究中受试者的安全性。受试者将继续研究治疗，直到出现影像学进展或临床进展、不可接受的毒性、撤回同意书、死亡或研究结束。治疗中止后，监测疾病进展、另外的抗癌疗法和生存状态，直到撤回同意书、死亡或研究结束。研究将在最后一名受试者入选后大约3年或者没有受试者进行长期随访时(以先发生者为准)结束。此外，主办者可以随时终止研究。

研究群体

[0165] 纳入标准

所有受试者必须符合以下入选资格标准：

1.组织学或细胞学确认的局部晚期不可切除或转移性实体瘤(包括原发性脑肿瘤)的诊断

2.患有除乳腺癌、胆道癌和非鳞状NSCLC以外的疾病类型的受试者：在局部晚期不可切除或转移性疾病的最新全身治疗期间或之后的疾病进展

3.患有任何乳腺癌亚型的受试者：

a.必须患有不显示HER2过表达/扩增的HER2突变型疾病

b.必须已经完成针对局部晚期不可切除或转移性乳腺癌的≥1个先前治疗线(化学疗法、内分泌疗法或靶向疗法)

4.患有胆道癌的受试者：必须已经完成≥1个先前治疗线(化学疗法、内分泌疗法或靶向疗法)

5.患有非鳞状NSCLC的受试者：已从标准治疗中复发，或是标准治疗难治的，或无可用的标准治疗

6.展示HER2改变(过表达/扩增或HER2激活突变)的疾病，如通过临床实验室改进修正案(Clinical Laboratory Improvement Amendments，CLIA)或国际标准化组织(International Organization for Standardization，ISO)认可的实验室中处理的局部或中心测试根据以下情况之一所确定的：

a.在具有除乳腺癌、GEC或CRC以外的肿瘤类型的受试者中，使用以下测试之一确定新鲜或存档肿瘤组织或血液的HER2过表达/扩增：

i.HER2过表达(3+免疫组织化学IHC)(乳腺或胃算法)

ii.通过原位杂交测定来确定HER2扩增(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)

iii.通过下一代测序(NGS)测定来确定组织中的HER2扩增

iv.通过基于血液的NGS测定来确定循环肿瘤DNA(ctDNA)中的HER2扩增

b.通过NGS测定在新鲜或存档肿瘤组织或血液中检测到的已知HER2激活突变，包括：

o细胞外结构域：G309A/E；S310F/Y；C311R/S；C334S

o激酶结构域：T733I；L755P/S；I767M；L768S；D769N/Y/H；Y772；A775；G776；V777L/M；G778；T798；L841V；V842I；N857S；T862A；L869R；H878Y；R896C o跨膜/近膜结构域：S653C；I655V；V659E；G660D；R678Q；V697。

o经医学监测员批准，未列出的其他突变可能符合条件。

7.根据研究者评估，根据RECIST v1.1标准，具有可测量的疾病

8.签署同意书时至少18岁，或根据地方法规被视为成年人

9.东部肿瘤协作组(ECOG)体能状态为0或1

10.研究者认为，预期寿命为至少3个月

11.具有足够的如以下所定义的肝功能：

a.天冬氨酸转氨酶(AST)和丙氨酸转氨酶(ALT)≤3×正常上限(ULN)(如果存在肝

转移,则≤5×ULN)

b.总胆红素≤1.5×ULN。例外:具有已知吉尔伯特综合征病史和正常直接胆红素、AST和ALT的受试者符合条件

12.具有足够的如以下所定义的基线血液学参数:

a.绝对嗜中性粒细胞计数(ANC)≥1.0×109/L

b.血小板计数≥100×109/L;经医学监测员批准,具有75至100×109/L稳定血小板计数的受试者可以包括在内

c.血红蛋白≥9.0g/dL;经医学监测员批准,具有≥8且<9g/dL血红蛋白的受试者可以包括在内

d.在进入研究之前输过血的受试者中,输血必须在开始治疗前≥14天,以建立不依赖于输血支持的足够的血液学参数

13.使用肾病饮食改良(MDRD)研究方程得到的估计肾小球滤过率(GFR)≥30mL/min/1.73m^2

14.国际标准化比率(INR)和活化部分凝血活酶时间(aPTT)≤1.5×ULN,除非接受已知会改变INR和aPTT的药物

15.左心室射血分数(LVEF)≥50%,如通过在研究治疗的首次给药之前≤28天内记录到的超声心动图或多门控采集扫描(MUGA)所评估的

16.对于有生育潜能的受试者,适用以下规定:

a.在研究治疗的首次给药之前7天内,必须具有阴性血清妊娠试验(最低灵敏度25mIU/mL或等效单位的β人绒毛膜促性腺激素[β-hCG])结果。具有假阳性结果的受试者以及记录验证为未怀孕的受试者有资格参与。

b.研究期间和任何研究药物的最后一次给药之后至少7个月,并且如果适用,氟维司群的最后一次给药之后至少2年,必须同意不尝试怀孕。

c.从签署知情同意书开始并持续到任何研究药物的最后一次给药之后至少7个月,并且如果适用,氟维司群的最后一次给药之后至少2年,必须同意不母乳喂养或捐赠卵子。

d.如果以可能导致怀孕的方式进行性活动,则必须从签署知情同意书开始并持续整个研究以及任何研究药物的最后一次给药之后至少7个月,并且如果适用,氟维司群的最后一次给药之后至少2年,始终使用2种高效的节育方法。

17.对于可以当父亲的受试者,适用以下规定:

a.从签署知情同意书开始并持续整个研究期间以及任何研究药物的最后一次给药之后至少7个月,并且如果适用,氟维司群的最后一次给药之后至少2年,必须同意不捐赠精子。

b.如果与具有生育潜能的人以可能导致怀孕的方式进行性活动,则必须从签署知情同意书开始并持续整个研究以及任何研究药物的最后一次给药之后至少7个月,并且如果适用,氟维司群的最后一次给药之后至少2年,始终使用2种高效的节育方法。

c.如果与孕妇或母乳喂养的人进行性活动,则必须从签署知情同意书开始并持续整个研究以及任何研究药物的最后一次给药之后至少7个月,并且如果适用,氟维司群的最后一次给药之后至少2年,始终使用2种节育方法中的一种。

18.在开始不属于受试者疾病标准护理的一部分的任何研究相关测试或程序之前,受试者必须提供签署的经机构审查委员会/独立伦理委员会(IRB/IEC)批准的知情同意书

19.受试者必须愿意并且能够遵从研究程序

[0166] 排除标准

1.患有其疾病显示HER2扩增/过表达的乳腺癌、GEC或CRC的受试者。

2.先前用HER2定向疗法治疗过;可能先前已接受过曲妥珠单抗的子宫浆液性癌受试者

3.在患有HR+HER2突变型乳腺癌的受试者中,已知对妥卡替尼或曲妥珠单抗的药物配制品的任何组分(原料药、赋形剂、鼠蛋白)或氟维司群的药物配制品的任何组分有超敏反应

4.有暴露于360mg/m^2阿霉素(累积剂量当量的蒽环类药物)的历史

5.在研究治疗的首次给药≤3周内使用任何全身性抗癌疗法、放射疗法或实验药剂进行治疗,或者目前正在参加另一项介入性临床试验。

6.具有尚未消退至≤1级的与先前癌症疗法相关的任何毒性,但以下情况除外:

a.脱发

b.充血性心力衰竭(CHF),发生时严重程度必须≤1级,并且必须完全消退

c.贫血,必须已消退至≤2级

7.具有临床上显著的心肺疾病,如:

a.需要治疗的室性心律失常

b.如通过研究者所确定的,具有有症状的高血压或未控制的高血压

c.任何有症状的CHF病史

d.晚期恶性肿瘤并发症导致的严重静息呼吸困难(美国国家癌症研究所的不良事件通用术语标准[NCI CTCAE]3级或以上)

e.需要补充氧疗的缺氧,除了仅对阻塞性睡眠呼吸暂停需要氧疗的时候

8.在研究治疗的首次给药之前6个月内,有已知的心肌梗塞或不稳定型心绞痛

9.已知通过表面抗原表达而呈乙型肝炎阳性。已知呈丙型肝炎感染阳性(通过聚合酶链式反应确定阳性)。如果针对丙型肝炎感染进行治疗的受试者具有记录到的持续12周病毒学反应,则所述受试者是允许的。

10.存在已知的慢性肝病

11.如果受试者符合以下任一标准,则排除已知呈人类免疫缺陷病毒(HIV)阳性的受试者:

- CD4+T细胞计数为<350个细胞/μL
- 可检测的HIV病毒载量
- 过去12个月内有机会性感染的病史
- 进行稳定抗逆转录病毒疗法<4周

12.从签署知情同意书开始直到任何研究药物的最后一次给药之后7个月,并且如果适用,氟维司群的最后一次给药之后至少2年,怀孕、母乳喂养或计划怀孕

13.无法吞咽丸剂

14.在所述抑制剂的5个半衰期内使用了强细胞色素P450(CYP)2C8抑制剂,或在治疗开始之前5天内使用了强CYP3A4或CYP2C8诱导剂

15.研究者认为有任何其他医学因素、社会因素或社会心理因素可能影响研究程序的安全性或依从性

16.筛查之前2年内有另一种恶性肿瘤病史,例外是具有可忽略风险的转移或死亡(例如,5年OS≥90%)的恶性肿瘤,如经充分治疗的宫颈原位癌、非黑素瘤皮肤癌、局部前列腺癌、导管原位癌或I期子宫癌

17.具有已知中枢神经系统(CNS)病变的受试者不得具有以下任何一项:

a.任何未经治疗的脑病变>2.0cm,除非经医学监测员批准

b.持续使用全身性皮质类固醇以控制脑病变的症状,每日总剂量>2mg地塞米松(或等效物)。然而,经医学监测员批准后,接受每日总共≤2mg地塞米松(或等效物)的长期稳定剂量的受试者可能有资格

c.任何被认为需要立即局部治疗的脑病变,包括(但不限于)解剖部位的病变,在所述病变中,尺寸增加或可能与治疗相关的水肿可能对受试者构成风险(例如,脑干病变)。根据CNS纳入标准b所述的标准,进行针对通过筛查脑磁共振成像(MRI)而识别的此类病变的局部治疗的受试者仍可以有资格参加研究。

d.研究者记录的已知或疑似软脑膜疾病

e.尽管有CNS定向治疗,但仍有控制不佳(>1次/周)的全身性癫痫发作或复杂部分性癫痫发作,或由于脑病变而明显的神经病学进展

计划受试者数量

[0167] 大约162至270名受试者可以纳入研究。这包括群组1至5和群组7中各自多达大约12至30名受试者,以及群组6、8和9中各自多达大约30名受试者。如果任选的群组10至15中的任一个是开放的,则可以纳入另外的受试者。被重新分配到一个任选的群组的最初纳入群组6或9中的受试者将被替换。

研究产品、剂量和施用模式

[0168] 受试者将接受研究药用产品妥卡替尼和曲妥珠单抗的组合疗法。研究治疗将以21天的周期进行,其中每天施用妥卡替尼,并且第1天施用曲妥珠单抗。从第1周期第1天开始连续口服(PO)施用妥卡替尼300mg,每天两次(BID)施用。在第1周期第1天IV施用曲妥珠单抗8mg/kg,然后从第2周期第1天开始每21天以6mg/kg施用。然而,如果在治疗开始之前4周内IV施用曲妥珠单抗,则应在第1周期第1天IV施用曲妥珠单抗6mg/kg。从第1周期第1天开始,以及在第1周期第15天,每4周一次肌内(IM)施用氟维司群500mg。由曲妥珠单抗施用来定义周期,其中新的周期从施用曲妥珠单抗的第1天输注时开始。如果停用曲妥珠单抗,周期将定义为从上一次第1天施用曲妥珠单抗开始每21天发生一次。

治疗时间表

药剂	剂量	途径	周期	每日频率	给药时间表
妥卡替尼	300 mg	PO	所有周期	BID	每天，从第1周期第1天开始
曲妥珠单抗	8 mg/kg	IV	第1周期	一次	第1天
	6 mg/kg	IV	周期>1	一次	第1天
氟维司群	500 mg	IM	每4周	一次	从第1周期第1天开始
（如果适用）			第1周期	一次	第15天

治疗持续时间

[0169] 研究治疗将持续到不可接受的毒性、出现影像学进展或临床进展、撤回同意书、死亡或研究结束。如果停用研究药物(妥卡替尼、曲妥珠单抗或氟维司群)，则可以继续用剩余的一种或多种研究药物进行研究治疗。

功效评估

[0170] 研究者将根据RECIST v1.1评估疾病反应。将基于局部的放射扫描评估做出治疗决定。影像学疾病评估将评价所有已知的疾病部位，优选地使用高质量的螺旋对比计算机断层扫描(CT)(使用口服和/或IV造影剂)，并至少覆盖胸部、腹部和骨盆。正电子发射断层扫描-CT扫描(假如高质量CT扫描包括在内)和/或MRI扫描以及任何其他已知疾病部位的另外成像也可以适当使用。对于患有乳腺癌或肺癌的受试者，应在筛查时对脑部进行对比MRI扫描。患有已知或疑似脑病变的受试者应在治疗期间进行脑MRI，并根据与其他疾病评估相同的评估时间表进行随访。如果禁忌对比(即，在造影剂过敏或肾清除受损的受试者中)，则可以进行胸部的非对比CT扫描以及腹部和骨盆的MRI扫描。对于每名受试者，除非另有临床指示，否则在整个研究期间应使用与筛查/基线时相同的成像模式。将由独立中心审查(ICR)机构收集图像，以便将来进行可能的分析。疾病评估将在筛查/基线时进行，前24周每6周进行一次，然后每12周进行一次，而与剂量中断无关。

[0171] 将在首次记录反应之后至少4周通过重复扫描来确认反应(完全反应或部分反应，CR或PR)。确认性扫描之后，不应调整反应评估的时间表(例如，在第6周进行CR，在第10-12周进行确认性扫描，在第12周进行下一次评估)。只要怀疑有疾病进展，也应进行肿瘤成像。

[0172] 如果受试者(1)具有基线疾病评估，(2)接受研究治疗，以及(3)具有基线后疾病评估或由于记录的疾病进展或临床进展而中止治疗，则认为所述受试者可评估反应。

[0173] 因记录到的进行性疾病或死亡以外的原因而中止研究治疗的受试者将继续进行每6周(±1周)一次的疾病评估直到治疗开始后24周，然后每12周(±1周)进行一次直到出现记录的根据RECIST v1.1的疾病进展、死亡、撤回同意书、失访或研究结束。

[0174] 存活和随后的抗癌疗法的随访将大约每12周进行一次，并持续到死亡、撤回同意书、失访或研究结束。

药代动力学评估

[0175] 在施用妥卡替尼之前，将在第3至6周期的第1天收集所有受试者的血液样品，以进行妥卡替尼药物谷值水平的PK评估。在第3周期的第1天，将在施用妥卡替尼之后1至4小时进行妥卡替尼峰值水平的PK评估。将使用经验证的液相色谱(LC)-质谱(MS)/MS方法确定妥卡替尼的血浆浓度。将使用描述性统计来汇总PK参数。

HER2测试，以进行资格和生物标志物评估

[0176] 针对HER2过表达/扩增的疾病和HER2突变型疾病的研究资格要求应通过在研究前

(在任何研究相关的活动之前进行评估)或预筛查中进行的测定来满足,如下:

1.先前建立的HER2改变:可以经由肿瘤组织的IHC/ISH测定中的HER2过表达或扩增或者ctDNA或肿瘤组织的NGS测定中的HER2扩增或激活突变来证明HER2资格,将所述ctDNA或肿瘤组织在入选研究之前在CLIA或ISO认可的实验室中进行局部处理。

2.HER2改变的预筛查:如果在研究前评估中未检测到HER2改变,则可以替代地在筛查访视之前最多3个月的预筛查期间经由评价HER2扩增或突变的存在的ctDNA下一代测序(NGS)测定来确定HER2资格。

3.用于探索性分析的另外样品:对于探索性分析,所有受试者将提供血液样品用于ctDNA和存档肿瘤组织或新鲜肿瘤活检物(如果可用的话)的NGS测定,无论是在预筛查中还是在筛查访视中(假如未发生预筛查)。然而,由于先前疗法的结束,如果先前由主办者获得了血液样品,则无需抽取血液样品。这项另外的测试的结果将不会用于确定资格。

[0177] 存档肿瘤组织样品应该是最新的可用组织样品。如果存档样品是不可用的,则如果受试者有可用的肿瘤病变并同意活检,就在预筛查或筛查访视时进行新鲜活检。经医学监测员批准后,没有存档组织且其肿瘤被认为不可得或不适合进行活检的受试者有资格入选。

[0178] 另外的生物标志物评估可以包括HER2突变或作为反应的潜在生物标志物的其他突变的探索性评估。可以进行另外的探索性分析,包括但不限于IHC和NGS分析,以探询与肿瘤生长、存活和对靶向治疗剂的抗性相关的生物标志物。这项评估可能使另外的生物标志物与治疗结局相关联,并可能最终指导或改善患者选择策略,以便将来更好地将妥卡替尼方案与肿瘤表型/基因型相匹配。

安全性评估

[0179] 安全性评估将包括不良事件(AE)(包括严重不良事件(SAE)和特别关注的不良事件(AESI))的监查和记录、体格检查结果、生命体征、12导联心电图、合并药物治疗、妊娠测试和实验室测试。将使用MUGA扫描或超声心动图进行心脏射血分数的评估。主办者的药物安全部门将对受试者的安全性和SAE进行持续实时审查。SMC将负责定期监测研究中受试者的安全性。将使用美国国家癌症研究所的不良事件通用术语标准(NCI CTCAE)第5版对AE和实验室异常严重程度进行分级。

统计学方法

[0180] 安全性和有效性将使用描述性统计来评估,包括观察次数、均值、中位数、标准偏差、连续变量的最小值和最大值、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,将每名研究者的经确认客观反应率(ORR)定义为具有经确认CR或PR的受试者的比例。将使用Clopper-Pearson方法计算反应率的两侧90%精确置信区间(CI)。

[0181] 当每个群组中的30名可评估反应的受试者被追踪至少12周或记录到疾病进展时,将进行研究的主要分析。基于可评估反应组(包含接受任何量的研究治疗、认为可评估反应的所有受试者),估计每个群组的根据RECIST v1.1的经确认ORR的主要功效终点。使用Clopper-Pearson方法提供90%精确CI。也可以结合具有相同疾病类型的群组汇总经确认的ORR。

[0182] 在给定群组(第1阶段)的大约12名受试者接受治疗并在基线后进行至少两次反应评估或疾病进展后,分别对群组1至5和7进行中期无效分析。

[0183] 贝叶斯预测概率方法将用于确定无效标准。在每次中期分析时，将计算预测成功概率(PPoS)。PPoS<20％表明在考虑中期结果的情况下研究结束时ORR不太可能优于当前护理标准的反应率。基于活性和安全性数据以及PPoS，主办者可能会提前终止群组。由主办者决定，成功通过中期无效分析的群组可以继续纳入另外的多达18名可评估反应的受试者，每个肿瘤群组总计多达30名可评估反应的受试者。如果在有12名受试者之前清除了无效规则，换句话说，如果在少于12名受试者中观察到最低要求的反应，则可以将群组扩展到较早的第2阶段。

[0184] 将通过基于安全性分析组的描述性统计来总结安全性测量结果。安全性分析组将包括接受任何量的研究治疗的所有受试者。

[0185] 对于扩展到第2阶段的群组，每个群组中的总计30名受试者(结合两个阶段)将接受治疗。针对30名受试者的样品量，假设经确认的ORR在10％与30％之间，则下文总结了两侧90％精确CI：

经确认的ORR	90%精确CI（N＝30）
10%	（3%，24%）
20%	（9%，36%）
30%	（17%，47%）

研究产品

[0186] 妥卡替尼药物产品以150mg剂量强度的黄色椭圆形包衣片剂和50mg剂量强度的黄色圆凸形包衣片剂提供。所述片剂通过以下制成：将在聚乙烯吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物中的妥卡替尼的药物产品中间体无定形分散体与药用赋形剂(微晶纤维素、氯化钠、氯化钾、碳酸氢钠、二氧化硅、交聚维酮和硬脂酸镁)组合，并压缩成片剂。

[0187] 曲妥珠单抗是一种人源化免疫球蛋白G1(IgG1)κ单克隆抗体，其与HER2的细胞外结构域结合；它通过抑制过表达HER2蛋白的细胞的增殖来介导抗体依赖性细胞毒性。曲妥珠单抗适用于辅助治疗HER2过表达淋巴结阳性或淋巴结阴性乳腺癌，与紫杉醇组合用于HER2过表达mBC的一线治疗，作为单一药剂来治疗已接受针对转移性疾病的一种或多种化学疗法方案的患者的HER2过表达乳腺癌，以及与顺铂和卡培他滨或5-氟尿嘧啶组合用于治疗尚未接受针对转移性疾病的先前治疗的HER2过表达转移性GEC患者。

[0188] 作为用于重构的冻干无菌粉末的单剂量小瓶(150mg/小瓶)是可商购的，并且应按照曲妥珠单抗包装说明书(用于施用说明)中的说明来制备和施用。将在研究者的指导下IV施用曲妥珠单抗。

[0189] 氟维司群是一种ER拮抗剂，被批准用于治疗在抗雌激素疗法后有疾病进展的绝经后妇女的HR+mBC。

[0190] HR+HER2突变型乳腺癌患者需要施用氟维司群。

剂量修改

妥卡替尼

[0191] 最多可允许3次妥卡替尼剂量减少。需要将剂量减少至低于150mg BID的受试者应中止使用妥卡替尼治疗。经医学监测员批准，研究者可以自行决定比所述间隔更大的剂量减少。

针对不良事件的妥卡替尼建议剂量减少时间表

剂量减少时间表	妥卡替尼剂量水平
起始剂量	300 mg PO BID [a]
第一次剂量减少	250 mg PO BID
第二次剂量减少	200 mg PO BID
第三次剂量减少	150 mg PO BID
需要进一步剂量减少	停用妥卡替尼

[a]如果研究者认为临床上合适并得到医学监测员的批准，则可以进行比此表中建议的间隔更大的剂量减少(即，每次剂量减少超过50mg)。然而，妥卡替尼不可以剂量减少至低于150mg BID。

曲妥珠单抗

[0192] 如果发生≥3级曲妥珠单抗相关AE，请保持曲妥珠单抗，直到AE消退至≤1级或治疗前水平。恢复相同剂量的曲妥珠单抗；曲妥珠单抗剂量可以不减少。如果曲妥珠单抗的第1天给药延迟>1周，则应根据批准的给药说明书给予8mg/kg的IV负荷剂量。如果曲妥珠单抗的给药时间>3周，则在重新开始施用曲妥珠单抗之前，需要获得医学监测员的批准。

氟维司群

[0193] 对于在研究中出现中度肝损伤(Child-Pugh B级)的受试者，需要与医学监测员进行讨论。如果受试者被医学监测员批准继续进行研究，则需要剂量减少至氟维司群250mg。

目的

[0194] 这项研究将评价妥卡替尼与曲妥珠单抗的组合在显示HER2改变的实体瘤受试者中的疗效、安全性和药代动力学(PK)。所述研究的具体目标和相应终点汇总如下：

目标和相应终点

主要目标	相应终点：

评价给予的妥卡替尼与曲妥珠单抗的组合在先前治疗的局部晚期不可切除或转移性HER2过表达/扩增或突变实体瘤受试者中的抗肿瘤活性	*主要终点：* 根据实体瘤反应评价标准（RECIST）v1.1，根据研究者评估，经确认的客观反应率（ORR；经确认的完全反应[CR]或部分反应[PR]） *次要终点：* • 根据研究者评估，疾病控制率（DCR；经确认的CR或PR，或稳定的疾病） • 根据研究者评估，反应持续时间（DOR；经确认的CR或PR） • 根据研究者评估，无进展存活期（PFS） • 总存活期（OS）
次要目标	相应终点
评价给予的妥卡替尼与曲妥珠单抗的组合在氟维司群存在或不存在下的安全性和耐受性	• 不良事件（AE）的类型、发生率、严重程度、严重性和关联性 • 实验室异常的类型、发生率和严重程度 • 治疗中断的频率、剂量减少和AE导致的治疗中止 • 其他相关安全性变量，包括特别关注的AE（AESI）
探索性目标	相应终点
• 评价妥卡替尼的药代动力学(PK) • 探索基于组织和血液的生物标志物与临床结局之间的任何相关性 • 评价患者报告的结局（PRO）	• 妥卡替尼的血浆浓度 • 可以在血液和/或肿瘤组织中评价反应、抗性或毒性的潜在生物标志物 • 健康相关生命质量（HRQoL）自基线的变化，如通过5维度5级别欧洲生命质量（EQ-5D-5L）所评估的

中止研究治疗

[0195] 受试者的研究治疗可能因以下任何原因而中止：

- 疾病进展
- AE
- 在研究中怀孕或开始母乳喂养
- 研究者决定,由于临床进展
- 研究者决定,其他
- 受试者决定,非AE

注意:确保由于AE而决定停止治疗的受试者不包括在此理由中。

- 主办者终止研究
- 其他,非AE

[0196] 如果停用研究药物(妥卡替尼、曲妥珠单抗或氟维司群),则可以继续用剩余的一种或多种研究药物进行研究治疗。因记录到的进行性疾病或死亡以外的原因而中止研究治疗的受试者将继续进行每6周(±1周)一次的疾病评估直到治疗开始后24周,然后每12周(±1周)进行一次直到出现根据RECIST v1.1的疾病进展、死亡、撤回同意书、失访或研究结束。

[0197] 存活和随后的抗癌疗法的随访将大约每12周进行一次,并持续到死亡、撤回同意书、失访或研究结束。

[0198] 应尽可能尽力确认疾病进展(根据RECIST 1.1)。然而,在患者似乎有无法进行放射学评估的进行性症状的情况下,研究者可能会由于“临床进展导致的医生决定”而将患者从研究治疗中移除。将此类患者从研究治疗中移除的原因的使用应受限于以下情况:患者

临床上不适合进行进一步的放射学评估,以及在没有放射学确认的情况下对癌症进展有临床信心。应特别考虑以确保其他可能的原因(特别是AE)不能更准确地描述在这些情况下停用研究药物的原因。

受试者退出研究

[0199] 任何受试者可能因以下任何原因而中止研究:

- 受试者撤回同意书
- 主办者终止研究
- 失访
- 死亡
- 其他

实施例2:用妥卡替尼治疗增加总体HER2水平和质膜结合的HER2水平

[0200] 这项研究证明,在用任一剂量的妥卡替尼治疗24小时和48小时之后,30nM或100nM妥卡替尼对四种不同HER2扩增乳腺癌细胞系(BT-474、SK-BR-3、HCC-1419和UACC-893)中总HER2蛋白水平或质膜结合的HER2蛋白水平的影响。由每个时间点收获的细胞产生蛋白质裂解物。使用WES系统,通过蛋白质印迹分析来确定HER2总蛋白水平,并针对作为负载对照的GAPDH水平进行标准化。如图1A-1D所示,在所测试的所有四种细胞系中,相对于未治疗的细胞系,用妥卡替尼治疗之后HER2总蛋白水平增加。总HER2蛋白水平显示为占未治疗的细胞的总HER2蛋白水平的百分比。在排除死细胞之后,通过定量FACS(qFACS)分析来确定HER2的质膜结合水平。如图1E-1H所示,相对于未治疗的细胞系,用30nM或100nM进行的治疗增加所有四种细胞系中质膜结合的HER2蛋白水平。质膜结合的HER2蛋白水平显示为占未治疗的细胞的质膜结合的HER2蛋白水平的百分比。

实施例3:用妥卡替尼治疗增加了HER2在细胞表面的停留时间,随后是迅速内化和溶酶体处理

[0201] 为了探究在存在或不存在妥卡替尼(100nM)的情况下细胞表面的HER2在与抗体治疗剂结合后的动力学,将SK-BR-3细胞与荧光标记的曲妥珠单抗(曲妥珠单抗-AF488)一起孵育,以在细胞表面标记HER2。洗掉过量的抗体。在跨72小时的时间点对细胞进行成像,以观察表面结合的抗体的内化。图2A显示使用曲妥珠单抗-AF488的HER2内化测定的示意图。图2B显示使用曲妥珠单抗-AF488的HER2内化测定的结果。在氯喹存在下,使用QF标记的曲妥珠单抗(曲妥珠单抗-QF)进行并行实验;氯喹是一种淬灭荧光团,在溶酶体处理时会发出荧光,并且可以作为抗体分解代谢的指示物。图2C显示使用曲妥珠单抗-QF的HER2内化测定的示意图。图2D显示了使用曲妥珠单抗-QF的HER2内化测定的结果。这些实验表明,用妥卡替尼治疗增加了HER2在细胞表面的停留时间(图2B),随后是迅速内化和溶酶体处理(图2D)。

[0202] 不希望受任何理论束缚,响应于妥卡替尼的总体HER2水平和细胞膜定位HER2水平增加(如实施例2所示)以及响应于妥卡替尼的HER2在细胞表面的停留时间最初增加(如当前实施例所示)可以为共同施用妥卡替尼与抗HER2抗体可产生协同效应的原因提供机械原理。妥卡替尼的施用可以介导抗HER2抗体治疗剂的受体结合增加。

实施例4:妥卡替尼或安慰剂与曲妥珠单抗和帕妥珠单抗的组合作为转移性HER2+乳腺癌的维持疗法的随机双盲3期研究

[0203] 这里描述了一项随机、双盲、安慰剂对照、国际、多中心、3期研究，其被设计用于评价妥卡替尼与曲妥珠单抗和帕妥珠单抗的组合作为晚期HER2+乳腺癌受试者(包括先前已经用紫杉烷、曲妥珠单抗和帕妥珠单抗治疗过的受试者)的维持疗法的疗效和安全性。受试者将以1:1比例随机接受21天周期的妥卡替尼与曲妥珠单抗和帕妥珠单抗的组合或安慰剂与曲妥珠单抗和帕妥珠单抗的组合。随机分组将根据诊断(原发与复发)、激素受体状态(阳性与阴性)以及脑转移的存在或病史(是与否)进行划分。

[0204] 所述研究将评价妥卡替尼与曲妥珠单抗和帕妥珠单抗的组合作为晚期HER2+乳腺癌受试者的维持疗法的疗效、安全性和药代动力学(PK)。所述研究的具体目标和相应终点汇总于下表中。

主要目标	**相应的主要终点**
• 由研究者根据实体瘤反应评价标准（RECIST）v1.1比较治疗组之间的PFS	• PFS，定义为从随机分组到研究者根据RECIST v1.1评估的记录到疾病进展或任何原因的死亡的时间，以先发生者为准
关键次要目标	**相应的关键次要终点**
• 比较治疗组之间的OS	• OS，定义为从随机分组到任何原因的死亡的时间
其他次要目标	**相应的次要终点**
• 根据RECIST v1.1，通过盲法独立中心审查（BICR）来评价PFS	• PFS，定义为从随机分组到记录到疾病进展(如根据RECIST v1.1通过BICR所确定的)或任何原因的死亡的时间，以先发生者为准
• 评估健康相关生命质量（HRQoL）的变化	• 到HRQoL恶化的时间，定义为到欧洲癌症研究和治疗组织（EORTC）生命质量问卷（QLQ-C30）的总体健康状况/QoL量表降低10分的时间
• 评价脑中的PFS	• CNS-PFS，定义为从随机分组到研究者评估的脑部疾病进展（RECIST v1.1）或任何原因的死亡的时间，以先发生者为准
• 评价妥卡替尼与曲妥珠单抗和帕妥珠单抗的组合的安全性和耐受性	• AE • 临床实验室评估 • 妥卡替尼的剂量保持、剂量减少和停用的发生率 • 曲妥珠单抗的剂量保持和停用的发生率 • 帕妥珠单抗的剂量保持和停用的发生率
• 评价妥卡替尼的PK	• 妥卡替尼的血浆浓度
探索性目标	**相应的探索性终点**
• 探索无组织/细胞循环肿瘤（ct）DNA生物标志物与临床结局的相关性	• 反应和/或抗性的潜在生物标志物，来自肿瘤样品和无细胞ctDNA
• 评价健康效用	• HRQoL效用，如使用5维度5级别欧洲生命质量（EQ-5D-5L）仪所评估的 • EORTC QLQ-C30的总体健康状况/QoL和身体机能量表自基线的变化

[0205] 受试者将按1:1比例随机接受以下2个治疗组中的1个的21天周期治疗：(1)对照组：每21天PO BID给予安慰剂加曲妥珠单抗和帕妥珠单抗；(2)实验组：每21天妥卡替尼300mg PO BID加曲妥珠单抗和帕妥珠单抗。

[0206] 曲妥珠单抗和帕妥珠单抗将如下施用：曲妥珠单抗将以6mg/kg的剂量静脉内(IV)给予或以600mg的固定剂量皮下(SC)给予，每21天一次；并且帕妥珠单抗将以420mg每21天IV给予。在替代性方案中，600mg帕妥珠单抗、600mg曲妥珠单抗和20,000个单位的透明质酸酶的固定剂量组合将被SC给予，每21天一次，以分别代替曲妥珠单抗和帕妥珠单抗。对于IV曲妥珠单抗，如果曲妥珠单抗的给药已保持>4周，则给予8mg/kg的IV负荷剂量。对于IV帕妥

珠单抗,如果帕妥珠单抗的给药已保持至少6周,则给予840mg的IV负荷剂量。

[0207] 妥卡替尼或安慰剂将以双盲方式分配给受试者。周期计划为21天,计划在每个周期的第1天分配妥卡替尼或安慰剂。研究治疗将持续到不可接受的毒性、疾病进展(理想地,根据RECIST v1.1进行放射学验证)、撤回同意书或研究结束。不允许从施用安慰剂转到施用妥卡替尼。将通过PO途径施用妥卡替尼和安慰剂;从第1周期第1天开始PO BID施用300mg。妥卡替尼或安慰剂将在早上服用一次和晚上服用一次(PO BID),其中在同一日历日中给药之间间隔大约8至12小时。可以规定妥卡替尼或安慰剂的剂量修改。最多可允许3次妥卡替尼或安慰剂剂量减少,但不允许将剂量减少至低于150mg BID。研究者认为,需要将剂量减少至小于150mg BID的受试者或需要潜在的第四次妥卡替尼剂量减少的受试者应停药。建议的剂量减少是250mg PO BID、200mg PO BID,最后是150mg PO BID。如果错过了预定剂量,并且自预定给药时间起已经过去了不到6小时,则建议受试者立即服用所述剂量。如果已经过去超过6小时,将建议受试者跳过所述剂量并等待下一个定期预定剂量。妥卡替尼或安慰剂可以与或不与食物一起服用。

[0208] 可允许妥卡替尼或安慰剂的剂量减少。为了受试者的安全性,还允许妥卡替尼或安慰剂、曲妥珠单抗和/或帕妥珠单抗的剂量保持或停用。在没有进展的情况下,由于药物相关毒性而停用曲妥珠单抗和帕妥珠单抗的受试者可以继续接受单独的妥卡替尼/安慰剂,并且停用妥卡替尼/安慰剂的受试者可以继续接受曲妥珠单抗和帕妥珠单抗。如果受试者停用曲妥珠单抗或帕妥珠单抗,则他们需要停用这两者。在整个研究期间,将在持续、盲法基础上监测安全性。

[0209] 将评估根据RECIST v1.1的疾病反应。将根据局部放射学评估来做出治疗决定。将继续进行每名受试者的反应评估,直到记录到根据RECIST v1.1的疾病进展或治疗结束(EOT),以晚发生者为准。将继续进行存活和其他随访评估,直到研究结束或撤回同意书。

[0210] 在施用妥卡替尼之前,将在第2至6周期的第1天收集所有受试者的血液样品,以进行妥卡替尼药物谷值水平的PK评估。在第3周期的第1天,还将在给药后收集血液样品,以进行施用妥卡替尼之后1至4小时的妥卡替尼峰值水平的PK评估。将使用经验证的液相色谱(LC)-质谱(MS)/MS方法确定妥卡替尼的血浆浓度。将使用描述性统计来汇总PK参数。将使用标准化评估工具(包括EQ 5D 5L仪和EORTC QLQ C30)在方案指定的时间点评估健康相关QoL。

[0211] 研究人群将包括必须满足所有纳入标准才有资格的受试者。纳入标准为:

1.根据2018年美国临床肿瘤学家协会(ASCO)-美国病理学家学会(CAP)指南,患有集中确认的HER2+乳腺癌。

a.在随机分组之前,组织块或载玻片必须由主办者指定的中心实验室递交并确认为HER2+。

2.患有不可切除的局部晚期或转移性(下文称为"晚期")疾病;如果复发(在[新]辅助疗法之后),则必须有从早期乳腺癌环境中接受的任何曲妥珠单抗或帕妥珠单抗到晚期HER2+疾病诊断的至少6个月无治疗时间间隔。允许早期乳腺癌的先前标准护理疗法(例如,先前T-DM1);然而,应注意排除标准1。

3.接受了4-8个周期(21天周期)的曲妥珠单抗、帕妥珠单抗和紫杉烷的先前治疗作为晚期HER2+乳腺癌的一线疗法,没有疾病进展的证据(根据研究者判断)

a.接受<6个周期(即,4-5个周期)的紫杉烷的受试者只有在因无法忍受的毒性(例如,记录到的影响机能的神经病变)而提前停用紫杉烷时才有资格。

b.在筛查期间,允许受试者接受曲妥珠单抗和帕妥珠单抗持续1个另外的周期(在化学疗法完成之后),以完成筛查程序。研究治疗应在曲妥珠单抗、帕妥珠单抗和化学疗法的最后一个周期开始后6周(±3天)内开始。

c.允许在筛查期间新发现有无症状脑转移并用局部CNS定向疗法治疗的受试者接受曲妥珠单抗和帕妥珠单抗持续最多2个另外的周期(在化学疗法完成之后),以允许强制性洗脱期(参见纳入标准15和排除标准14)。研究治疗应在曲妥珠单抗、帕妥珠单抗和化学疗法的最后一个周期开始后9周(±3天)内开始。

4.已知激素受体状态(根据当地指南;可能是激素受体阳性[HR+]或阴性[HR-])

5.至少18岁,在签署同意书时是法律上的成年人

6.具有0或1的东部肿瘤协作组体能状态(ECOG PS)

7.具有足够的如以下所定义的肝功能:

a.总胆红素≤1.5X正常上限(ULN),患有已知吉尔伯特病的受试者除外,如果其结合胆红素≤1.5X ULN,则可以纳入

b.转氨酶(AST/血清谷氨酸草酰乙酸转氨酶[SGOT]和ALT/血清谷氨酸丙酮酸转氨酶[SGPT])≤3X ULN(如果存在肝转移,则≤5X ULN)

8.具有足够的如以下所定义的基线血液学参数:

a.绝对嗜中性粒细胞计数(ANC)≥$1x10^3$/μL

b.血小板计数≥$100x10^3$/μL

c.血红蛋白≥9g/dL

d.在进入研究之前接受任何输血的受试者中,在先前≥14天没有任何输血的情况下,上述血液学参数必须满足。

e.在进入研究之前接受生长因子的受试者中,在先前≥14天未使用相关生长因子的情况下,上述血液学参数必须满足。

9.血清或血浆肌酐≤1.5X惯例ULN。

10.左心室射血分数(LVEF)≥50%,如通过在研究治疗的首次给药之前4周内记录到的超声心动图(ECHO)或多门控采集扫描(MUGA)所评估的。

11.对于有生育潜能的受试者,适用以下规定:

a.在研究治疗的首次给药之前7天内,必须具有阴性血清或尿液妊娠试验(最低灵敏度25mIU/mL或等效单位的β人绒毛膜促性腺激素[β-hCG])结果。具有假阳性结果的受试者以及记录验证为未怀孕的受试者有资格参与。

b.研究期间以及研究药物的最后一次给药之后至少7个月,必须同意不尝试怀孕

c.从签署知情同意书开始并持续到研究药物的最后一次给药之后至少7个月,必须同意不母乳喂养或捐赠卵子

d.如果以可能导致怀孕的方式进行性活动,则必须从签署知情同意书开始并持续整个研究以及研究药物的最后一次给药之后至少7个月,始终使用2种高效的节育方法

12.对于男性受试者,适用以下规定:

a.从签署知情同意书开始并持续整个研究期间以及研究药物的最后一次给药之

后至少7个月,必须同意不捐赠精子

b.如果能够当父亲并与具有生育潜能的人以可能导致怀孕的方式进行性活动,则必须从签署知情同意书开始并持续整个研究以及研究药物的最后一次给药之后至少7个月,始终使用2种高效的节育方法

c.与怀孕或母乳喂养的人进行性活动的男性受试者必须从签署知情同意书开始并持续整个研究以及研究药物的最后一次给药之后至少7个月,始终使用男性避孕套

13.在开始不属于受试者疾病标准护理的一部分的任何研究相关测试或程序之前,提供经机构审查委员会或独立伦理委员会(IRB/IEC)批准的、按照同意书文本签署的知情同意书

14.愿意并能够遵从研究程序

15.CNS纳入-基于筛查对比脑磁共振成像(MRI),受试者可以具有以下任何一项:

a.无脑转移的证据

b.未治疗的无症状脑转移,如果在先前的脑成像中识别出脑转移,则自开始曲妥珠单抗、帕妥珠单抗和紫杉烷的一线诱导疗法以来没有进展的证据

c.先前治疗的无症状脑转移

i.先前用局部疗法治疗的脑转移必须自治疗以来没有进展

a.自全脑放射疗法(WBRT)的时间为研究治疗的首次给药之前≥14天,自立体定向放射外科治疗(SRS)的时间为研究治疗的首次给药之前≥7天,或自手术切除的时间为研究治疗的首次给药之前≥28天

ii.任何CNS治疗的相关记录必须可用,以允许靶病变和非靶病变的分类:

[0212] 排除标准包括:

1.先前用任何抗HER2和/或抗表皮生长因子受体(EGFR)酪氨酸激酶抑制剂治疗,包括吡咯替尼、拉帕替尼、妥卡替尼、来那替尼和阿法替尼(如果在扩展的辅助治疗环境中给予并且从最后一次来那替尼给药到研究药物开始已经过去了至少12个月,则来那替尼除外),或者目前正在参加另一项介入性临床试验

2.由于任何原因无法进行脑对比MRI

3.对曲妥珠单抗、帕妥珠单抗或者与妥卡替尼化学或生物学上相似的化合物有过敏反应史,但曲妥珠单抗成功控制的1级或2级输注相关反应(IRR)除外,对研究药物中的赋形剂之一已知过敏,或对鼠蛋白有超敏反应

4.通过表面抗原表达而呈乙型肝炎阳性,呈丙型肝炎感染阳性,或存在已知的慢性肝病。如果针对丙型肝炎感染进行治疗的受试者具有记录到的持续至少12周病毒学反应,则所述受试者是允许的。关于通过聚合酶链式反应(PCR)检测乙型肝炎DNA水平,应遵循最新的当地指南。具有通过PCR确定的乙型肝炎DNA水平且需要核苷类似物或其他疗法的受试者无资格进行试验。

5.如果受试者符合以下任一标准,则排除已知呈人类免疫缺陷病毒(HIV)阳性的受试者:

a.CD4+T细胞计数为<350个细胞/μL

b.可检测的HIV病毒载量

c.过去12个月内有机会性感染的病史

d.进行稳定抗逆转录病毒疗法<4周

6.从签署知情同意书开始直到研究药物的最后一次给药之后7个月,怀孕、母乳喂养或计划怀孕

7.无法吞咽丸剂,或者有明显的会妨碍药物充分口服吸收的GI疾病或手术

8.在所述抑制剂的5个半衰期内使用了强CYP2C8抑制剂,或在研究治疗的首次给药之前5天内使用了强CYP3A4或CYP2C8诱导剂。

9.随机分组之前6个月内,有症状性充血性心力衰竭、不稳定型心绞痛、未控制的高血压、或心律失常、或心肌梗塞病史

10.研究者认为有任何其他医学因素、社会因素或社会心理因素可能影响研究程序的安全性或依从性

11.在开始研究治疗2年内,有需要全身治疗的另一种恶性肿瘤的证据

12.有一线诱导疗法(即,曲妥珠单抗、帕妥珠单抗和紫杉烷)导致的持续≥2级毒性,脱发、神经病变和指甲毒性除外

13.有持续≥2级腹泻

14.CNS排除-基于筛查脑MRI和临床评估,受试者必须不具有以下任何一项:

a.症状性脑转移

b.自开始一线曲妥珠单抗、帕妥珠单抗和紫杉烷治疗以来,有脑转移进展

c.持续使用全身性皮质类固醇,每日总剂量>2mg地塞米松(或等效物)。对于需要全身性类固醇来控制合并症(例如,哮喘或自身免疫性疾病)的受试者,每日剂量必须不超过2mg地塞米松(或等效物)。

d.解剖部位的可能对受试者构成风险的任何未治疗的脑病变(例如,脑干病变)。在与医学监测员讨论并经批准后,成功进行针对此类病变的局部治疗的受试者(如果在其他方面符合条件)可以重新筛选。

e.研究者记录的已知或疑似软脑膜疾病(LMD)

f.尽管有针对脑转移的CNS定向疗法,但仍有控制不佳(>1次/周)的癫痫发作或其他持续性神经病学症状

[0213] 受试者的研究治疗可能因以下任何原因而中止:

- 疾病进展(允许仅CNS进行性疾病)
- 不良事件(AE)
- 怀孕
- 研究者决定,非AE
- 受试者决定,非AE
- 主办者终止研究
- 其他,非AE

在没有进展的情况下:

- 因药物相关毒性而停用曲妥珠单抗和帕妥珠单抗的受试者可以继续接受单独的妥卡替尼/安慰剂。
- 停用妥卡替尼/安慰剂的受试者可以继续接受曲妥珠单抗和帕妥珠单抗。
- 如果受试者停用曲妥珠单抗或帕妥珠单抗,则他们需要停用这两者。

[0214] 将在第2至6周期的第1天(在施用妥卡替尼之前)以及在EOT时收集所有受试者的血液样品,以进行妥卡替尼药物谷值水平的PK评估。在第3周期的第1天,将在施用妥卡替尼之后1至4小时进行妥卡替尼峰值水平的PK评估。将使用经验证的LC-MS/MS方法确定妥卡替尼的血浆浓度。

[0215] 可以在外周血和肿瘤组织中探索生物标志物参数(例如,基线值、自基线的绝对和相对变化)与疗效、安全性和PK参数的关系。可以在用妥卡替尼治疗之前和之后监测与反应和/或耐药性观察相关的探索性预测性预后生物标志物。可以进行相关研究以更好地了解靶标-反应关系、预测性/预后生物标志物、MOA、耐药机制和药效学。

[0216] 受试者将具有通过在入选之前的样品中进行免疫组织化学(IHC)和荧光原位杂交(FISH)而确定的HER2状态。生物标志物评估可以包括作为反应的潜在生物标志物的突变的探索性评估。可以进行另外的分析,包括但不限于IHC或下一代测序(NGS),以探询与肿瘤生长、存活和对靶向治疗剂的抗性相关的生物标志物。这项评估可能使另外的生物标志物与治疗结局相关联,并可能最终指导或改善受试者选择策略,以便将来更好地将妥卡替尼方案与肿瘤表型/基因型相匹配。

[0217] 可以在筛查和EOT时收集的血液样品中评估临床活性的探索性生物标志物。可以进行回顾性探索性分析(在同意进行遗传分析的受试者中),包括对无细胞ctDNA进行测序,以调查与针对治疗的抗性机制的可能关联以及与研究治疗相关的动态变化。

[0218] 将根据RECIST v1.1评估反应,其是评价实体瘤反应的标准化标准。针对肿瘤的方案使肿瘤控制的测量结果(以及继续研究治疗的适当性)与成像负担保持平衡。本试验将使用的安全性措施被认为是评价研究药物的潜在不良反应的标准程序。可临床上适当地进行另外的安全性评估。AE和临床实验室数据将使用肿瘤学标准化标准(NCI CTCAE 5.0版)进行分级。药代动力学评估在临床研究中很常见,以帮助表征剂量暴露-反应关系。EQ-5D-5L是一种用于衡量HRQoL的经验证的工具。该PRO已被并入先前的临床试验中,所述先前的临床试验力图量化受试者的HRQoL。QLQ-C30(3.0版)是EORTC开发的用于评估癌症受试者的QoL的经验证的问卷。这些PRO已被并入先前的临床试验中,所述先前的临床试验力图量化受试者的QoL。

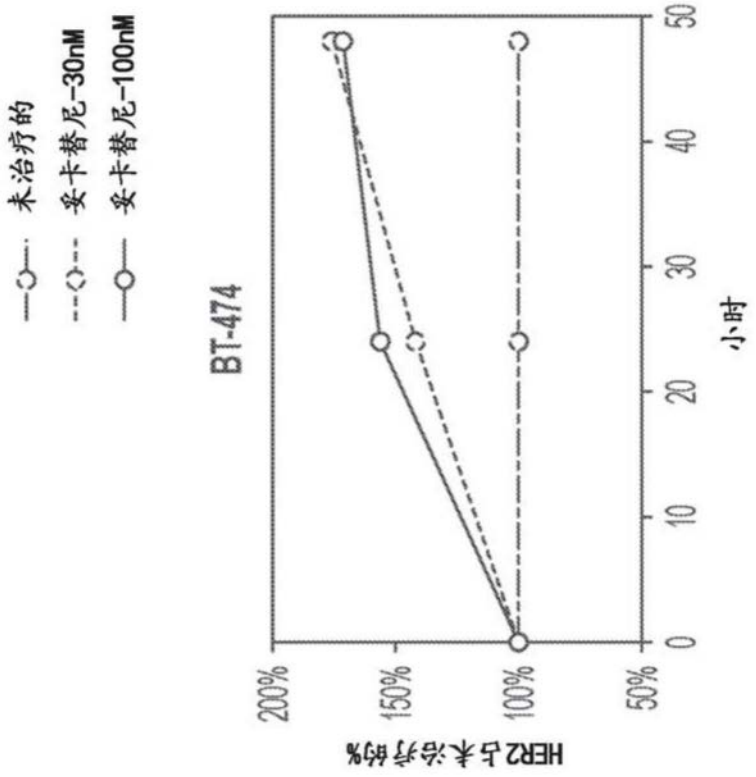

未治疗的
妥卡替尼-30nM
妥卡替尼-100nM
BT-474
HER2占未治疗的%
200%
150%
100%
50%
0
10
20
30
40
50
小时

图1A

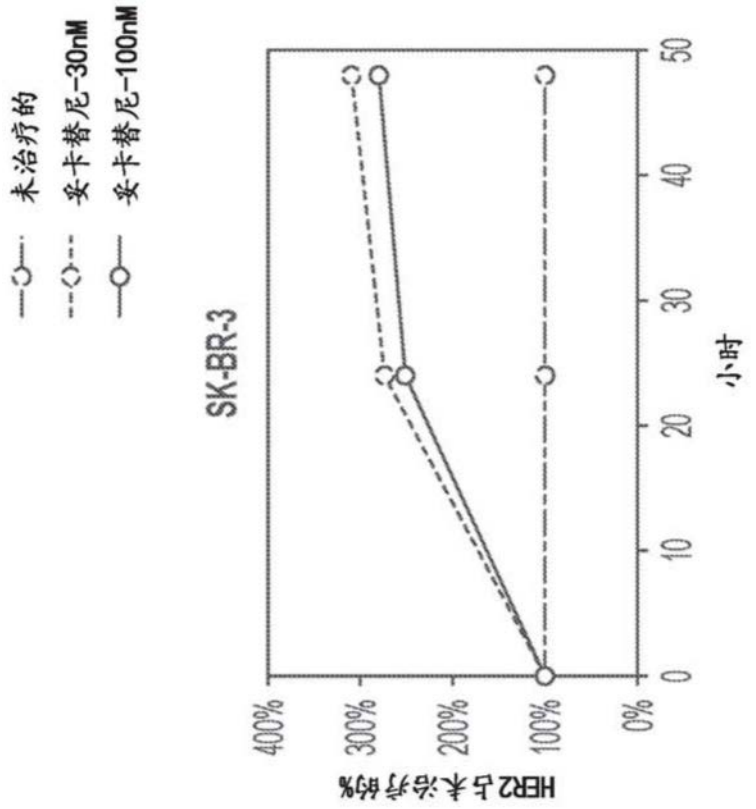

未治疗的
妥卡替尼-30nM
妥卡替尼-100nM
SK-BR-3
HER2占未治疗的%
400%
300%
200%
100%
0%
0
10
20
30
40
50
小时

图1B

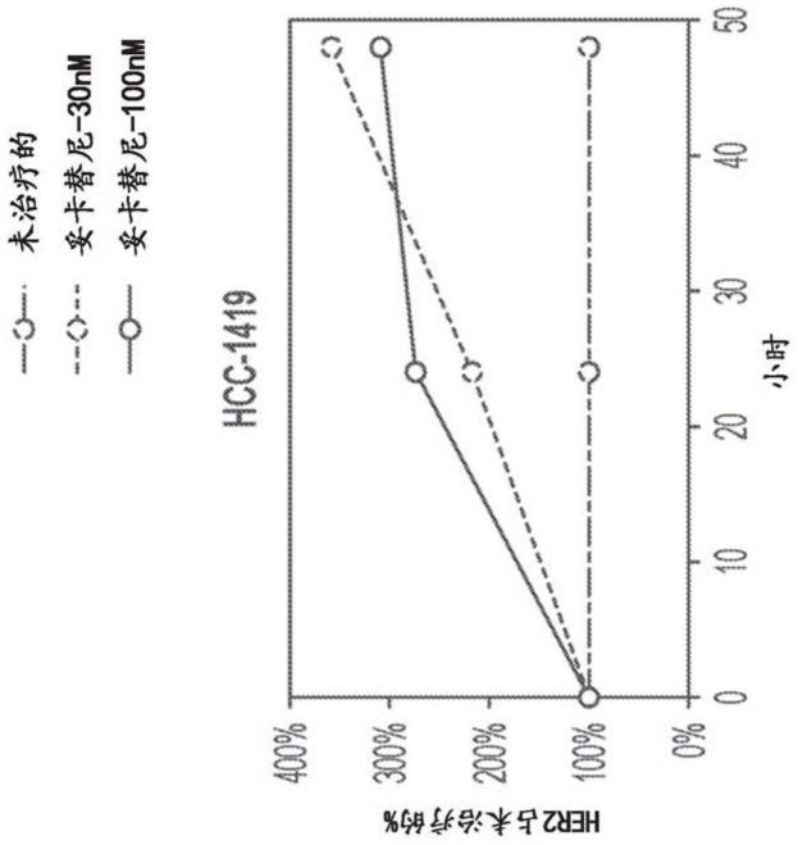

未治疗的
安卡替尼-30nM
安卡替尼-100nM
HCC-1419
HER2占未治疗的%
400%
300%
200%
100%
0%
0
10
20
30
40
50
小时

图1C

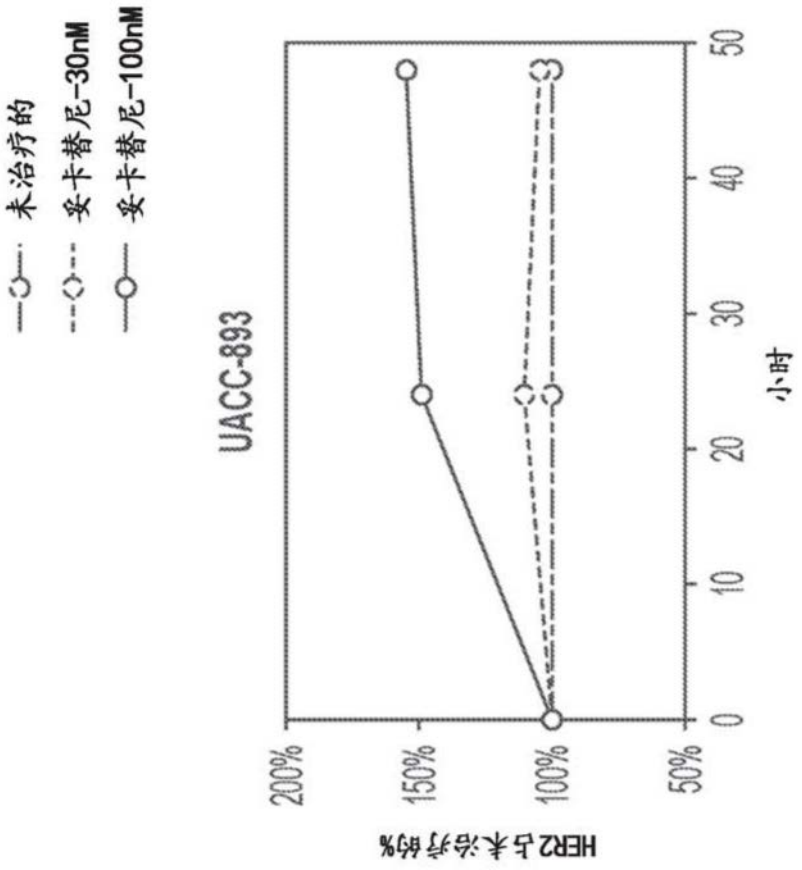

未治疗的
安卡替尼-30nM
安卡替尼-100nM
UACC-893
HER2占未治疗的%
200%
150%
100%
50%
0
10
20
30
40
50
小时

图1D

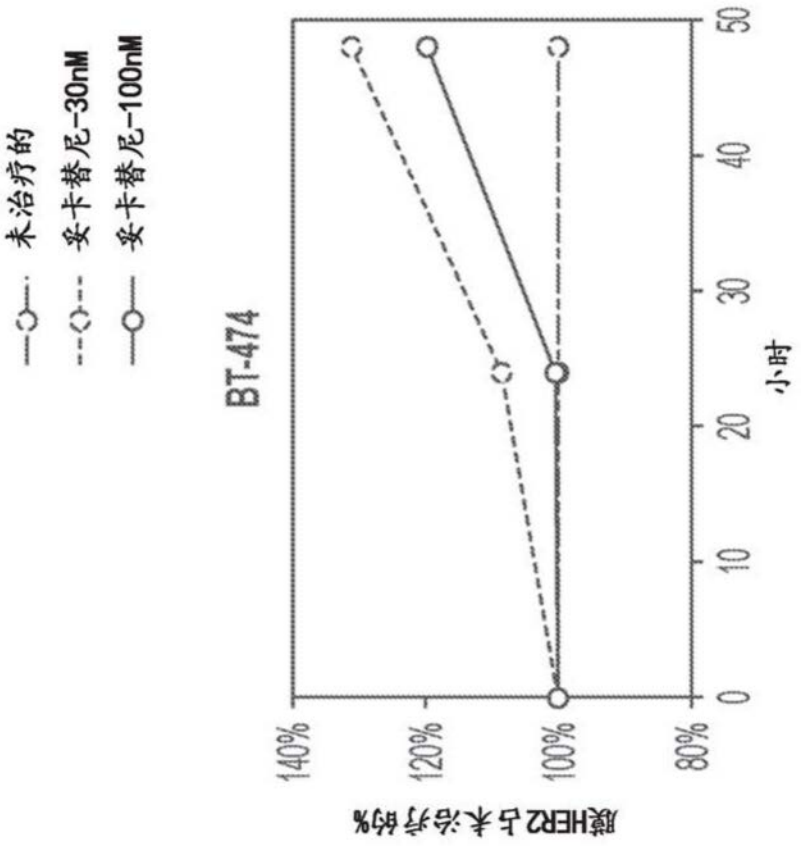

未治疗的
安卡替尼-30nM
安卡替尼-100nM
BT-474
残HER2占未治疗的%
140%
120%
100%
80%
0
10
20
30
40
50
小时

图1E

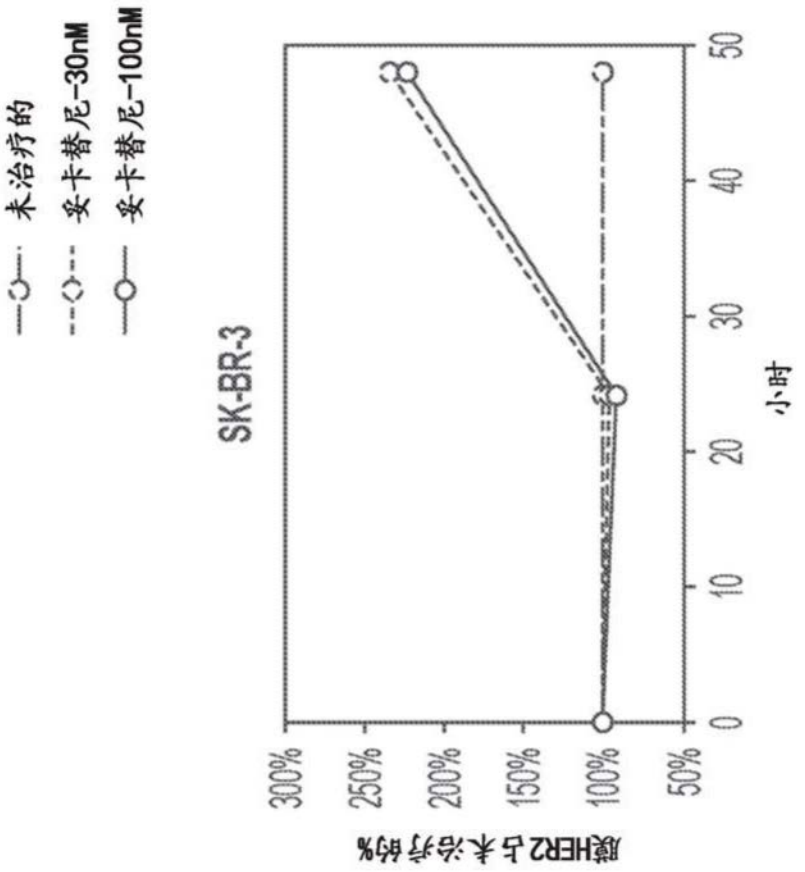

未治疗的
安卡替尼-30nM
安卡替尼-100nM
SK-BR-3
残HER2占未治疗的%
300%
250%
200%
150%
100%
50%
0
10
20
30
40
50
小时

图1F

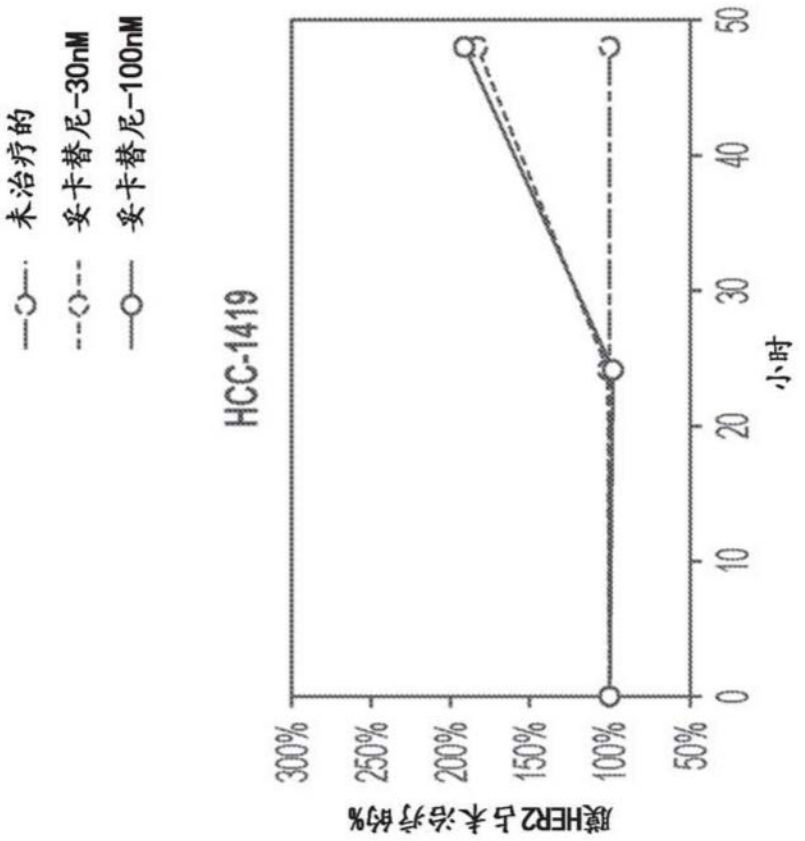

未治疗的
奎卡替尼-30nM
奎卡替尼-100nM
HCC-1419
膜HER2占未治疗的%
300%
250%
200%
150%
100%
50%
0
10
20
30
40
50
小时

图1G

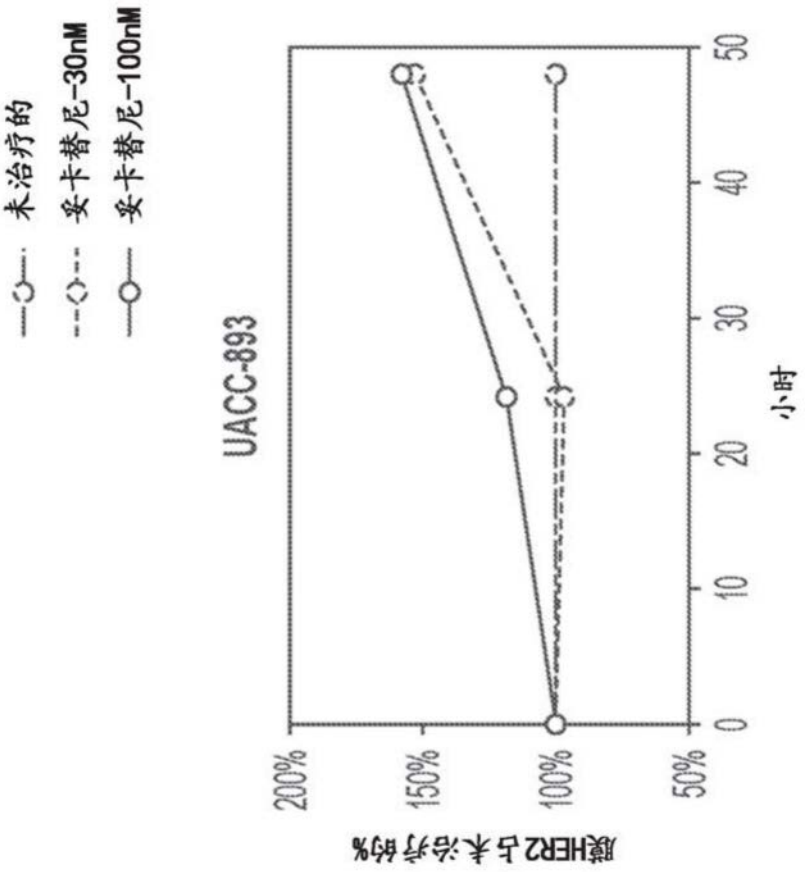

未治疗的
安卡替尼-30nM
安卡替尼-100nM
UACC-893
残HER2占未治疗的%
200%
150%
100%
50%
0
10
20
30
40
50
小时

图1H

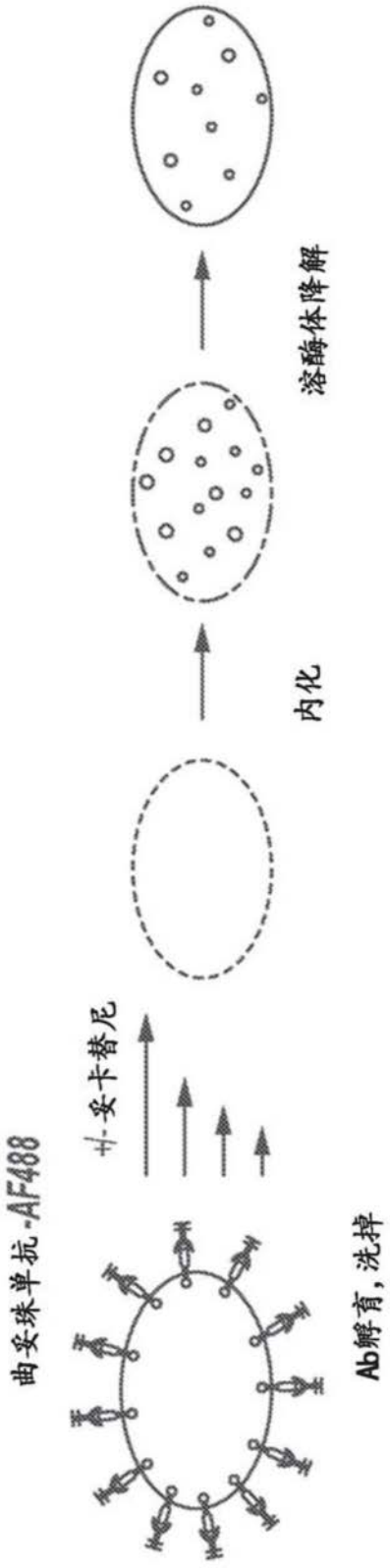


图2A

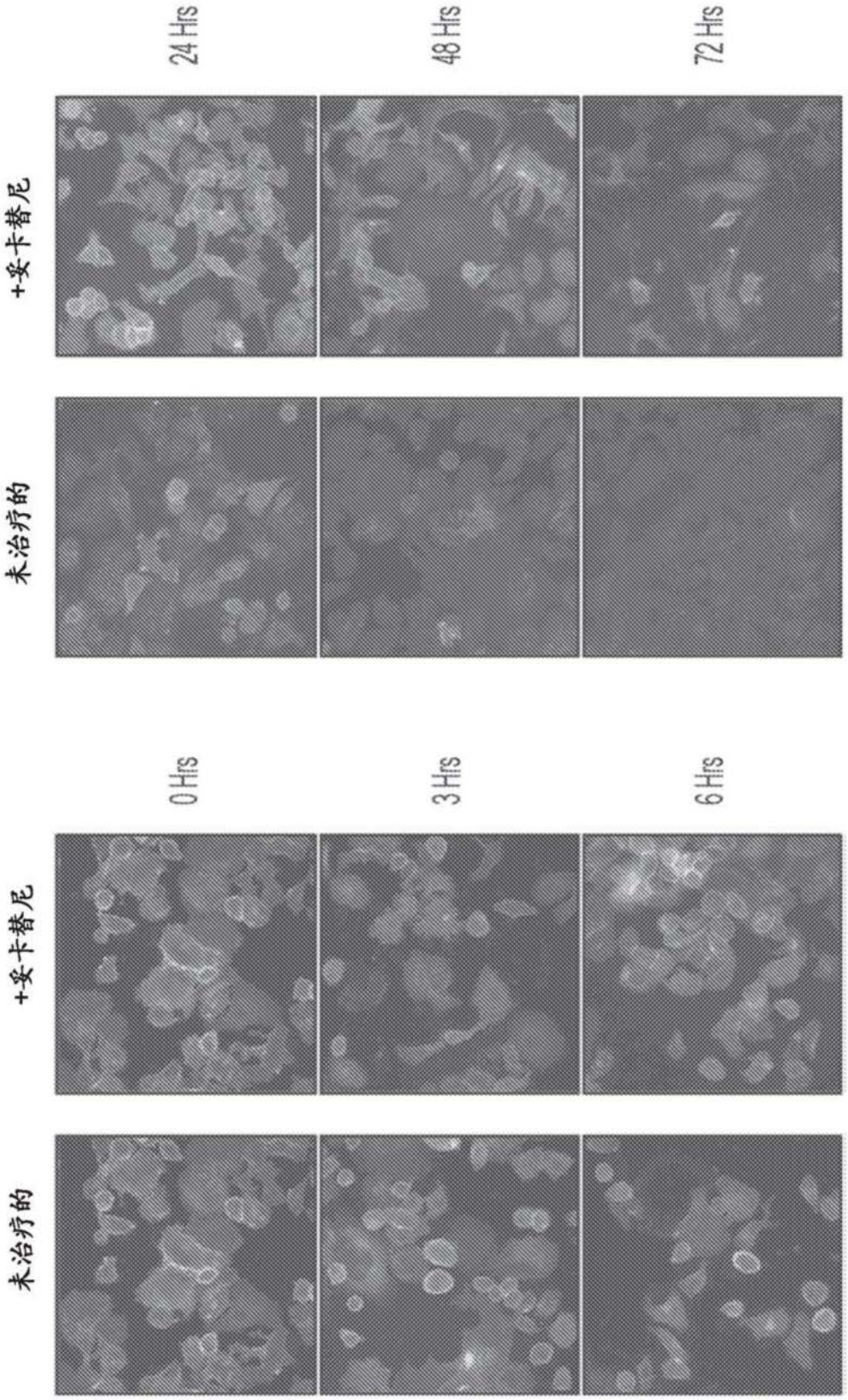


图2B

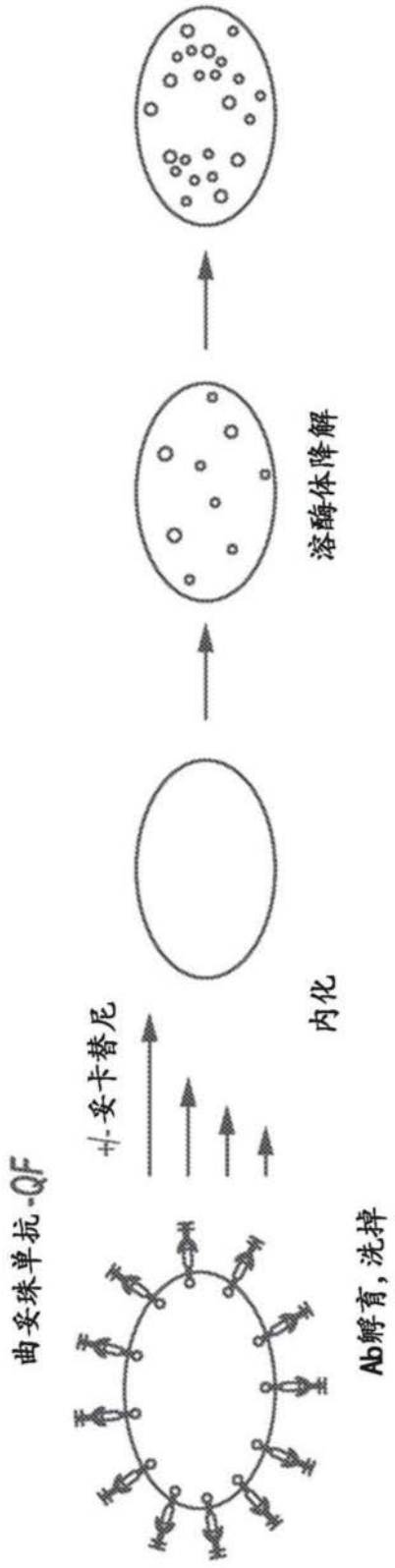


图2C

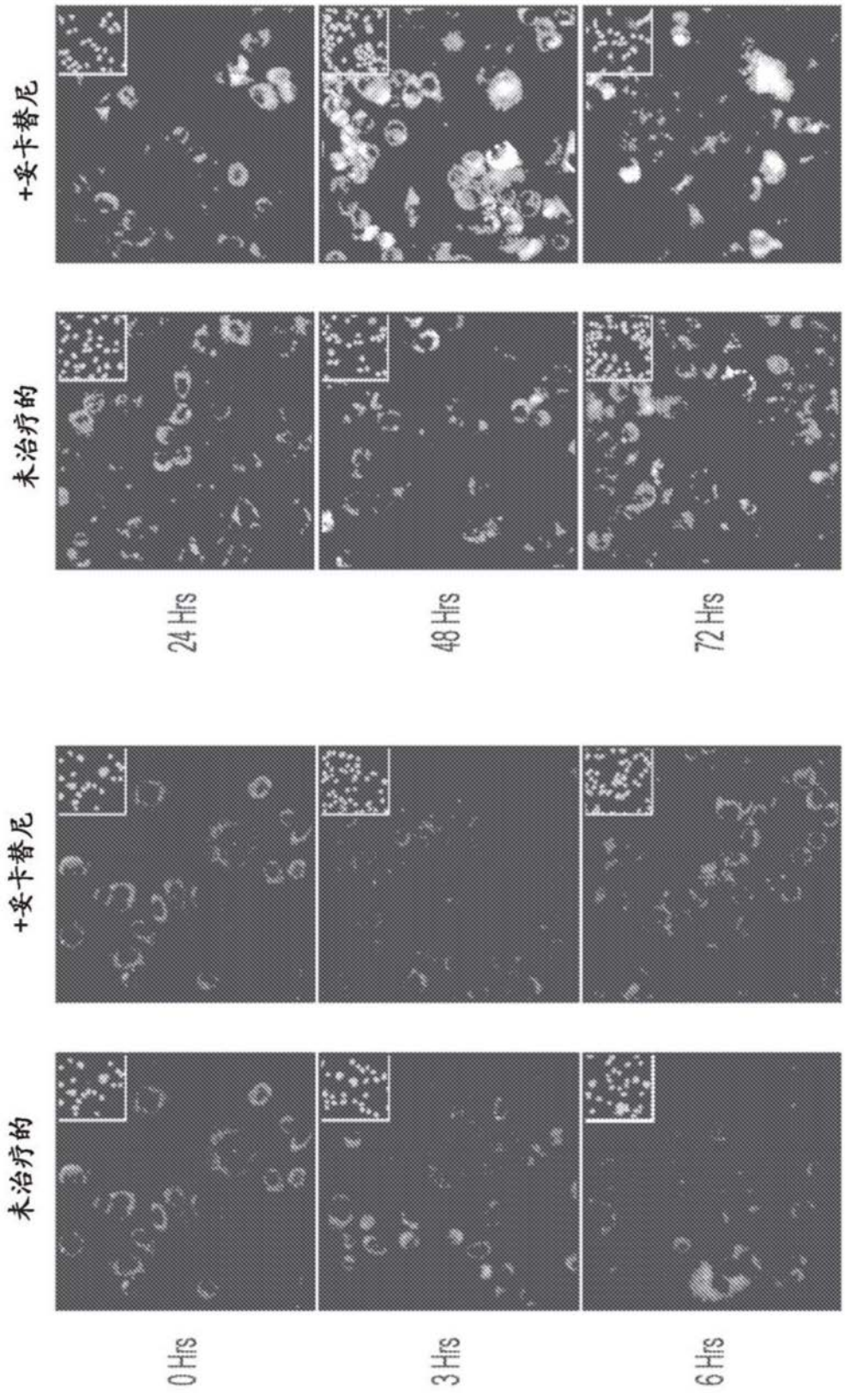


图2D