



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 112019022280-4 A2



* B R 1 1 2 0 1 9 0 2 2 2 8 0 A 2 *

(22) Data do Depósito: 27/04/2018

(43) Data da Publicação Nacional: 19/05/2020

(54) Título: TRATAMENTO DE CÂNCERES DE HER2 POSITIVO

(51) Int. Cl.: A61K 39/395; A61K 31/517; A61K 31/7068; A61P 35/00.

(30) Prioridade Unionista: 28/04/2017 US 62/491,872.

(71) Depositante(es): SEATTLE GENETICS, INC..

(72) Inventor(es): SCOTT PETERSON; LUKE WALKER.

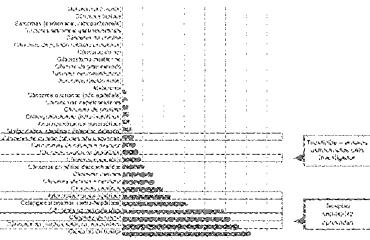
(86) Pedido PCT: PCT US2018029899 de 27/04/2018

(87) Publicação PCT: WO 2018/201016 de 01/11/2018

(85) Data da Fase Nacional: 24/10/2019

(57) Resumo: Em um aspecto, a presente invenção refere-se a um método para o tratamento ou melhora dos efeitos de um câncer HER2 positivo em um indivíduo. Em algumas modalidades, o método compreende administrar uma terapia de combinação compreendendo um anticorpo anti-HER2 e tucatinibe. Em algumas modalidades, o método também compreende administrar um agente quimioterapêutico (por exemplo, um antimetabólito) ao indivíduo. As composições farmacêuticas e kits são também fornecidos aqui.

FIG. 9



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para
"TRATAMENTO DE CÂNCERES DE HER2 POSITIVO".

REFERÊNCIA CRUZADA A PEDIDOS RELACIONADOS

[001] Este pedido reivindica o benefício do Pedido Provisório dos Estados Unidos Nº 62/491.872 (depositado em 28 de abril de 2017). Os teores deste documento prioritário e todas as referências descritas aqui são incorporados em sua totalidade para todos os propósitos.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[002] O câncer é uma doença que impõe uma carga substancial de assistência à saúde e afeta significativamente a sociedade nos Estados Unidos e em todo o mundo. Somente nos Estados Unidos, estima-se que mais de 1,6 milhão de pessoas foram diagnosticadas com novos casos de câncer em 2016, e que cerca de 600.000 pessoas morreram de câncer. O câncer é uma doença extremamente heterogênea, com tumores que surgem de praticamente todos os tipos de células do corpo, e está associado a uma ampla faixa de fatores de risco genéticos e ambientais. Além disso, o câncer atinge pessoas de todas as idades e de todos os grupos étnicos, culturais e socioeconômicos.

[003] Cânceres são frequentemente o resultado de mutações que podem ocorrer em um grande número de genes que desempenham papéis em uma ampla faixa de processos celulares. Em muitos casos, as células cancerosas abrigam mutações em genes que controlam processos tais como crescimento, divisão, diferenciação, ou interação celular com o ambiente extracelular. Como exemplo, mutações que aumentam a atividade de HER2, que é um receptor de superfície celular que promove o crescimento e divisão celular, estão implicadas na maioria dos cânceres.

[004] Em muitos casos, os tumores são resistentes a uma terapia particular contra o câncer, ou são inicialmente sensíveis a uma terapia particular, porém posteriormente se tornam resistentes. O desenvolvimento da resistência é frequentemente a consequência de mutações que alteram a atividade de um componente celular (por exemplo, uma mutação que torna uma molécula de sinalização constitutivamente ativa) ou resultam na expressão alterada de um gene (por exemplo, uma mutação que resulta na expressão aumentada de um receptor de sinalização celular tal como HER2). Em alguns casos, a resistência coincide com os resultados da ocorrência de mutações que transformam um câncer em uma forma mais agressiva (por exemplo, metastática). Os cânceres metastáticos são tipicamente correlacionados com um prognóstico piorado em comparação aos cânceres não metastáticos.

[005] O estudo clínico MOUNTAINEER (ClinicalTrials.gov Identifier # NCT03043313) está examinando a eficácia de uma combinação de tucatinibe e trastuzumabe no tratamento de pacientes com CRC metastático positivo para HER2.

[006] Cânceres que são caracterizados pela superexpressão do HER2 (referidos como cânceres HER2 positivo) estão frequentemente correlacionados com um mau prognóstico ou são resistentes a muitas terapias padrão. Consequentemente, existe uma necessidade de novas terapias que sejam eficazes para o tratamento de cânceres tais como os cânceres HER2 positivo ou os cânceres metastáticos HER2 positivo. A presente invenção satisfaz esta necessidade, e oferece também outras vantagens.

BREVE SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[007] Em alguns aspectos, a presente invenção fornece um método para o tratamento ou melhora dos efeitos de um câncer HER2 positivo em um indivíduo, o método compreendendo administrar um

anticorpo anti-HER2 em combinação com tucatinibe e um agente quimioterapêutico para desse modo tratar o câncer HER2 positivo. Em algumas modalidades, o câncer é selecionado do grupo que consiste em câncer colorretal, câncer esofágico, câncer gástrico, colangiocarcinoma, câncer pulmonar de célula não pequena, câncer de bexiga, câncer biliar, câncer de mama, e uma combinação dos mesmos. Em algumas modalidades, o câncer é câncer de mama. Em algumas modalidades, o câncer é um câncer metastático. Em algumas modalidades, o câncer é um câncer irrессecável, localmente avançado.

[008] Em algumas modalidades, o anticorpo anti-HER2 é um membro selecionado do grupo que consiste em trastuzumabe, pertuzumabe, ado-trastuzumabe entansina, margetuximab, e uma combinação dos mesmos. Em alguns casos, o anticorpo anti-HER2 é trastuzumabe. Em alguns casos, o anticorpo anti-HER2 é uma combinação de trastuzumabe e pertuzumabe. Em algumas modalidades, a administração do anticorpo anti-HER2 é antes, durante ou após a administração de tucatinibe.

[009] Em algumas modalidades, o câncer compreende uma célula que tem um genótipo *KRAS* no exon 2 do tipo selvagem. Em algumas modalidades, o câncer compreende uma célula que tem a um genótipo *NRAS* do tipo selvagem. Em algumas modalidades, o câncer compreende uma célula que tem um genótipo *BRAF* do tipo selvagem. Ainda em algumas modalidades, o indivíduo tem um câncer que é refratário a um padrão de cuidados que inclui cetuximabe ou panitumumab.

[0010] Em algumas modalidades, o tratamento do indivíduo resulta em um índice de inibição de crescimento de tumor (TGI) de pelo menos cerca de 85%. Em alguns casos, o tratamento do indivíduo resulta em um índice de TGI de cerca de 100%. Em algumas

modalidades, a combinação do anticorpo anti-HER2 e tucatinibe é sinérgica. Em algumas modalidades, o tratamento do indivíduo resulta em um índice de TGI que é maior do que o índice de TGI observado quando usando um anticorpo anti-HER2 ou tucatinibe sozinho.

[0011] Em algumas modalidades, uma dose de tucatinibe é de cerca de 3 a 7 mg por kg do peso corporal do indivíduo duas vezes por dia. Em algumas modalidades, uma dose de tucatinibe é de cerca de 300 mg duas vezes por dia. Em algumas modalidades, uma dose do anticorpo anti-HER2 é de cerca de 6 mg a 8 mg por kg do peso corporal do indivíduo uma vez a cada três semanas. Em algumas modalidades, uma dose do anticorpo anti-HER2 é de cerca de 600 mg uma vez a cada três semanas. Em algumas modalidades, o tucatinibe ou o anticorpo anti-HER2 é administrado oral, intravenosa ou subcutaneamente.

[0012] Em algumas modalidades, o método também compreende administrar um agente quimioterapêutico (por exemplo, um antimetabólito, tal como capecitabina). Em algumas modalidades, o antimetabólito é um membro selecionado do grupo que consiste em capecitabina, carmofur, doxidluridina, fluorouracil, tegafur, e uma combinação dos mesmos. Em algumas modalidades, o antimetabólito é capecitabina. Em algumas modalidades, uma dose de capecitabina é de cerca de 1.000 mg por m² da área de superfície corporal do indivíduo duas vezes por dia. Em algumas modalidades, o agente quimioterapêutico é administrado oralmente. Em algumas modalidades, a capecitabina é administrada em comprimidos de 150 mg ou 500 mg.

[0013] Em outros aspectos, a presente invenção fornece uma composição farmacêutica compreendendo um anticorpo anti-HER2, tucatinibe, e um veículo farmaceuticamente aceitável. Em algumas modalidades, o anticorpo anti-HER2 é um membro selecionado do

grupo que consiste em trastuzumabe, pertuzumabe, ado-trastuzumabe entansina, margetuximabe, e uma combinação dos mesmos. Em alguns casos, o anticorpo anti-HER2 é trastuzumabe. Em alguns casos, o anticorpo anti-HER2 é uma combinação de trastuzumabe e pertuzumabe. Em algumas modalidades, a composição farmacêutica também compreende um agente quimioterapêutico. Em algumas modalidades, o agente quimioterapêutico é um antimetabólito. Em algumas modalidades, o antimetabólito é capecitabina.

[0014] Ainda em outros aspectos, a presente invenção fornece um *kit* para o tratamento ou melhora dos efeitos de um câncer HER2 positivo em um indivíduo, o *kit* compreendendo uma composição farmacêutica da presente invenção. Em algumas modalidades, o *kit* também compreende instruções para uso. Em algumas modalidades, o *kit* compreende um ou mais reagentes.

[0015] Outros objetivos, características e vantagens da presente invenção serão evidentes para alguém versado na técnica a partir da seguinte descrição detalhada e figuras.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

[0016] Figura 1 mostra que a amplificação de HER2 ocorre através de carcinomas múltiplos (Yan *et al.* *Cancer Metastasis Rev.* (2015) 34:157-164).

[0017] Figuras 2A e 2B mostram a relação entre estado de HER2 e sobrevivência em câncer pulmonar de célula não pequena (NSCLC) (*Journal of Thoracic Oncology*. Vol. 3, Número 5, Maio de 2008). A Figura 2A mostra os efeitos dos estados de HER2 sobre sobrevivência global (OS). Figura 2B mostra os efeitos dos estados de HER2 sobre sobrevivência livre de progressão (PFS).

[0018] Figuras 3A-3C mostram que uma combinação de tucatinibe e trastuzumabe foi ativa em modelos de xenoenxerto derivado de paciente (PDX) de câncer colorretal HER2 amplificado (CRC). Os

dados são mostrados como um média de grupo +/- S.E.M. Figura 3A mostra os efeitos de tucatinibe e trastuzumabe, sozinhos e em combinação, sobre o crescimento de tumor em um modelo PDX de CRC CTG-0121. Figura 3B mostra os efeitos de tucatinibe e trastuzumabe, sozinhos e em combinação, sobre o crescimento de tumor em um modelo de PDX de CRC CTG-0784. Figura 3C mostra os efeitos de tucatinibe e trastuzumabe, sozinhos e em combinação, sobre o crescimento de tumor em um modelo de PDX de CRC CTG-0383.

[0019] Figuras 4A e 4B mostram que uma combinação de tucatinibe e trastuzumabe foi ativa em modelos de xenoenxerto derivados de paciente de (PDX) de câncer esofágico HER2 amplificado. Os dados são mostrados como um média de grupo +/- S.E.M. Figura 4A mostra os efeitos de tucatinibe e trastuzumabe, sozinhos e em combinação, sobre o crescimento de tumor em um modelo de PDX de câncer esofágico CTG-0137. Figura 4B mostra os efeitos de tucatinibe e trastuzumabe, sozinhos e em combinação, sobre o crescimento de tumor em um modelo de PDX de câncer esofágico CTG-0138.

[0020] Figuras 5A-5C mostram que uma combinação de tucatinibe e trastuzumabe foi ativa em modelos de xenoenxerto derivado de paciente (PDX) de câncer gástrico HER2 positivo. Os dados são mostrados como um média de grupo +/- S.D. Figura 5A mostra os efeitos de tucatinibe e trastuzumabe, sozinhos e em combinação, sobre o crescimento de tumor em um modelo de PDX de câncer gástrico GXA 3038. Figura 5B mostra os efeitos de tucatinibe e trastuzumabe, sozinhos e em combinação, sobre o crescimento de tumor em um modelo de PDX de câncer gástrico GXA 3039. Figura 5C mostra os efeitos de tucatinibe e trastuzumabe, sozinhos e em combinação, sobre o crescimento de tumor em um modelo de PDX de câncer gástrico GXA 3054.

[0021] Figura 6 mostra que uma combinação de tucatinibe e trastuzumabe foi ativa em um modelo de xenoenxerto derivado de paciente (PDX) de colangiocarcinoma HER2 positivo CTG-0927. Os dados são mostrados como a média +/- S.E.M.

[0022] Figuras 7A e 7B mostram que uma combinação de tucatinibe e trastuzumabe foi ativa em modelos de câncer pulmonar de célula não pequena (NSCLC) HER2 positivo. Os dados são mostrados como um média de grupo +/- S.E.M. Figura 7A mostra os efeitos de tucatinibe e trastuzumabe, sozinhos e em combinação, sobre o crescimento de tumor em um modelo de xenoenxerto de NSCLC Calu-3. Figura 7B mostra os efeitos de tucatinibe e trastuzumabe, sozinhos e em combinação, sobre o crescimento de tumor em um modelo de xenoenxerto de NSCLC NCI-H2170.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Introdução

[0023] A amplificação do gene *HER2* ocorre em diversos carcinomas diferentes. Por exemplo, a Figura 1 sumaria a prevalência de cânceres HER2 positivo em um estudo que analisou 37.992 amostras (*Yan et al. Cancer Metastasis Rev.* (2015) 234:157-164). Neste estudo, as amostras foram analisadas em um laboratório central e o estado de tumor HER2 foi determinado usando imuno-histoquímica (IHC). Uma amostra foi determinada ser positiva de HER2 se o escore IHC foi de 3+. Diversos cânceres representados na Figura 1 são responsivos a tucatinibe em ensaios patrocinados pelo investigador ou são aprovados para tratamento com terapia anti-HER2.

[0024] Em câncer colorretal (CRC), com o qual cerca de 130.000 pacientes são diagnosticados a cada ano, a amplificação de *HER2* é encontrada em cerca de 3,5% dos casos em geral, e em cerca de 6 a 10% dos casos em que os tumores têm genótipos do tipo selvagem para *KRAS*, *NRAS* e *BRAF*. Como um método terapêutico, o

alvejamento de HER2 para o tratamento de CRC foi validado, por exemplo, pelos resultados do ensaio HERACLES, que avaliou a eficácia de uma combinação do anticorpo anti-HER2, trastuzumabe, e do inibidor de tirosina cinase, lapatinibe. No ensaio HERACLES, 914 pacientes com CRC metastático (tendo genótipos *KRAS* do tipo selvagem em exon 2 (códons 12 e 13)) foram analisados — 48 destes pacientes (5%) tinham tumores que eram positivos de HER2. Neste estudo, uma taxa de resposta objetiva de 30% (ORR) foi observada (1 paciente com uma resposta completa, e 27 pacientes com uma resposta parcial). Além disso, 12 dos 27 pacientes (44%) tinham doença estável. Todos os pacientes foram anteriormente tratados com os anticorpos, cetuximabe ou panitumumabe com uma ORR de 0%. Além disso, uma combinação dos anticorpos anti-HER2, trastuzumabe e pertuzumabe, mostrou-se ser ativa nesta população de paciente. Uma ORR de 38% e taxa de benefício clínico de 54% foram observadas, com um tempo médio para progressão para todos os pacientes de 5,6 meses.

[0025] Entre os cerca de 16.980 novos casos de câncer esofágico e câncer que são diagnosticados a cada ano (notavelmente, a taxa é de cerca de 20 a 30 vezes maior na China), a incidência de tumores HER2 positivos é de cerca de 20%. Como com CRC, o alvejamento de HER2 em tumores gástricos e câncer esofágico tem sido validado como um método terapêutico. No ensaio TOGA, que avaliou a eficácia de uma combinação de trastuzumabe e cisplatina ou fluoropirimidina em comparação à quimioterapia sozinha, a terapia de combinação resultou em um aumento da sobrevivência global de 2,7 meses (13,8 vs. 11,1 meses e taxa de risco de 0,74 (95% C.I. 0,60-0,91, $p=0,0046$)). Além disso, o ensaio GATSBY avaliou a ado-trastuzumabe entansina (também conhecida como T-DM1) versus taxanos em pacientes que exibiram progressão da doença durante ou após

fluoropirimidina de primeira linha mais terapia com platina (com ou sem agentes alvejados de HER2).

[0026] Em câncer pulmonar de célula não pequena (NSCLC), do qual cerca de 200.000 novos casos foram preditos ser diagnosticados em 2017, a amplificação de HER2 ocorre em aproximadamente 3% dos tumores. Uma tendência de sobrevida global reduzida e sobrevida livre de progressão tem sido observada em pacientes com NSCLC HER2 positivo tratados com quimioterapia padrão (FIG. 2), porém os ensaios clínicos até agora não focaram em pacientes com HER2 3+/FISH+, e nenhum algoritmo foi utilizado para tratar especificamente NSCLC HER2 positivo (Cancer (2004) 104:2149-2155; Annals of Oncology (2004) 15:19-27). Além disso, a amplificação do HER2 pode servir como um mecanismo de resistência adquirido aos inibidores da tirosina cinase (TKIs) do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR). Até 12% dos tumores NSCLC mutantes de EGFR possuem amplificação de HER2 (que ocorre independentemente da mutação EGFR T790M); esta população de pacientes é menos provável de responder a uma terapia seletiva de HER2.

[0027] A presente invenção baseia-se, em parte, na observação de que uma combinação da pequena molécula, TKI tucatinibe, e do anticorpo anti-HER2, trastuzumabe, resultou em regressões tumorais em um modelo de modelo de xenoenxerto de tumor de mama amplificado por HER2 BT-474, e que a amplificação de HER2 está presente em muitos cânceres, como descrito acima. Dados não clínicos foram validados pela atividade de tucatinibe e trastuzumabe que foi observada no estudo duplo ONT-380-005 para o tratamento do câncer de mama metatástico HER2 positivo. A presente invenção também se baseia, em parte, na descoberta de que uma combinação de tucatinibe e trastuzumabe foi eficaz na inibição do crescimento

tumoral em vários outros modelos de xenoenxerto tumoral HER2 positivo, incluindo CRC, câncer esofágico, câncer gástrico, colangiocarcinoma, e NSCLC.

Definições

[0028] A menos que especificamente indicado de outro modo, todos os termos técnicos e científicos usados aqui têm os mesmos significados como comumente entendido por aqueles versados na técnica à qual esta invenção pertence. Além disso, qualquer método ou material similar ou equivalente a um método ou material descrito aqui pode ser usado na prática da presente invenção. Para os propósitos da presente invenção, os seguintes termos são definidos.

[0029] Os termos "um, uma" ou "o, a" como usados aqui não apenas incluem aspectos com um membro, porém também incluem aspectos com mais do que um membro. Por exemplo, as formas singulares "um, uma" e "o, a" incluem plurais referentes, a menos que o contexto claramente dite de outro modo. Desse modo, por exemplo, referência a "uma célula" inclui uma pluralidade de tais células e referência a "o agente" inclui referência a um ou mais agentes conhecidos por aqueles versados na técnica, e assim por diante.

[0030] Os termos "cerca de" e "aproximadamente" como usado aqui devem geralmente significar um grau aceitável de erro para a quantidade medida dada a natureza ou precisão das medições. Tipicamente, graus exemplares de erro estão dentro de 20 por cento (%), preferivelmente dentro de 10%, e mais preferivelmente dentro de 5% de um determinado valor ou faixa de valores. Qualquer referência a "cerca de X" especificamente indica pelo menos os valores X, 0,95X, 0,96X, 0,97X, 0,98X, 0,99X, 1,01X, 1,02X, 1,03X, 1,04X, e 1,05X. Desse modo, "cerca de X" destina-se a ensinar e fornecer suporte de descrição por escrito para uma limitação de reivindicação de, por exemplo, "0,98X".

[0031] Alternativamente, em sistemas biológicos, os termos "cerca de" e "aproximadamente" podem significar valores que estão dentro de uma ordem de magnitude, preferivelmente dentro de 5 vezes, e mais preferivelmente dentro de duas vezes de um determinado valor. Quantidades numéricas fornecidas aqui são aproximações, a menos que estabelecido de outro modo, significando que o termo "cerca de" ou "aproximadamente" pode ser inferido quando não declarado expressamente.

[0032] Quando "cerca de" é aplicado ao início de uma faixa numérica, ele aplica-se a ambas as extremidades da faixa. Desse modo, "de cerca de 5 a 20%" é equivalente a "de cerca de 5% a cerca de 20%". Quando "cerca de" é aplicado ao primeiro valor de um grupo de valores, ele se aplica a todos os valores naquele grupo. Desse modo, "cerca de 7, 9 ou 11 mg/kg" é equivalente a "cerca de 7, cerca de 9, ou cerca de 11 mg/kg."

[0033] O termo "ou" como usado aqui deve, em geral, ser construído não exclusivamente. Por exemplo, uma reivindicação para "uma composição compreendendo A ou B" normalmente apresentaria um aspecto com uma composição compreendendo tanto A quanto B. "Ou" deve, entretanto, ser construído para excluir aqueles aspectos apresentados que não podem ser combinados sem contradição (por exemplo, uma composição pH que está entre 9 e 10 ou entre 7 e 8).

[0034] O grupo "A ou B" é tipicamente equivalente ao grupo "selecionado do grupo que consiste em A e B."

[0035] O termo "compreendendo" como usado aqui deve, em geral, ser construído como não excludente de ingredientes adicionais. Por exemplo, uma reivindicação para "uma composição compreendendo A" abrangeia composições que incluem A e B; A, B, e C; A, B, C, e D; A, B, C, D, e E; e similares.

[0036] Os termos "sujeito", "indivíduos" e "paciente" como usados

aqui são usados alternadamente aqui referem-se a um vertebrado, preferivelmente, um mamífero, mais preferivelmente, um humano. Mamíferos incluem, porém não estão limitados a, murinos, ratos, símios, humanos, animais de fazenda, animais de esporte, e animais de estimação. Tecidos, células e sua progênie de uma entidade biológica obtida *in vivo* ou cultivada *in vitro* são também abrangidos.

[0037] Como usado aqui, o termo "quantidade terapeuticamente eficaz" inclui uma dosagem suficiente para produzir um resultado desejado com respeito ao distúrbio, condição ou estado mental indicado. O resultado desejado pode compreender uma melhora subjetiva ou objetiva no receptor da dosagem. Por exemplo, uma quantidade eficaz de uma combinação de um anticorpo anti-HER2 e tucatinibe inclui uma quantidade suficiente para aliviar os sinais, sintomas, efeitos ou causas de câncer (por exemplo, câncer colorretal, câncer esofágico, câncer gástrico, colangiocarcinoma, câncer pulmonar de célula não pequena, câncer de bexiga, ou câncer biliar). Como outro exemplo, uma quantidade eficaz de uma combinação de um anticorpo anti-HER2 e tucatinibe inclui uma quantidade suficiente para aliviar os sinais, sintomas, efeitos ou causas de câncer metastático ou HER2 positivo. Como outro exemplo, uma quantidade eficaz de uma combinação de um anticorpo anti-HER2 e tucatinibe inclui uma quantidade suficiente para impedir o desenvolvimento de câncer.

[0038] Desse modo, uma quantidade terapeuticamente eficaz pode ser uma quantidade que diminui, reverte ou impede o crescimento de tumor, aumenta o tempo de sobrevivência, ou inibe a progressão de tumor ou metástase. Além disso, por exemplo, uma quantidade eficaz de um anticorpo anti-HER2 e tucatinibe inclui uma quantidade suficiente para causar uma melhora substancial em um indivíduo tendo câncer quando administrado ao indivíduo. A

quantidade eficaz pode variar com o tipo e estágio do câncer sendo tratado, o tipo e concentração de uma ou mais composições (por exemplo, compreendendo um anticorpo anti-HER2 e tucatinibe) administrado, e as quantidades de outros fármacos que são também administrados.

[0039] Para os propósitos aqui, uma quantidade terapeuticamente eficaz é determinada por tais considerações que possam ser conhecidas na técnica. A quantidade deve ser eficaz para alcançar o efeito terapêutico desejado em um indivíduo que sofre de câncer. A quantidade terapeuticamente eficaz depende, *inter alia*, do tipo e gravidade da doença a ser tratada e do regime de tratamento. A quantidade terapeuticamente eficaz é tipicamente determinada em ensaios clínicos adequadamente projetados (por exemplo, estudos de intervalo de doses) e a pessoa versada na técnica saberá como conduzir adequadamente estes ensaios para determinar uma quantidade terapeuticamente eficaz. Como geralmente conhecido, uma quantidade terapeuticamente eficaz depende de uma variedade de fatores, incluindo o perfil de distribuição de um agente terapêutico (por exemplo, uma combinação de um anticorpo anti-HER2 e tucatinibe) ou composição dentro do corpo, uma relação entre uma variedade de parâmetros farmacológicos (por exemplo, meia-vida no corpo) e efeitos colaterais indesejados, e outros fatores tais como idade e sexo, *etc.*

[0040] O termo "sobrevivência" ou "tempo de sobrevivência" refere-se a um comprimento de tempo após o diagnóstico de uma doença ou conclusão de um curso particular de terapia para uma doença (por exemplo, câncer). O termo "sobrevivência global" inclui a finalidade clínica que descreve os pacientes que estão vivos durante um período de tempo após ser diagnosticado com ou tratado quanto a uma doença, tal como câncer. O termo "sobrevivência livre de doença"

incluir o comprimento de tempo após tratamento para uma doença específica (por exemplo, câncer) durante o qual um paciente sobrevive sem sinal da doença (por exemplo, sem recorrência conhecida). Em certas modalidades, sobrevivência sem doença é um parâmetro clínico usado para avaliar a eficácia de uma terapia particular, que é geralmente medida em unidades de 1 ou 5 anos. O termo "sobrevivência livre de progressão (PFS)" inclui o comprimento de tempo durante e após o tratamento para uma doença específica (por exemplo, câncer) em que um paciente está vivo com a doença sem sintomas adicionais da doença. Em algumas modalidades, PFS é avaliada como PFD do sistema nervoso central (SNC) ou PFS de não SNC. Em algumas modalidades, a sobrevivência é expressa como uma média ou valor médio.

[0041] Como usado aqui, o termo "tratando" inclui, porém não está limitado a, métodos e manipulações para produzir alterações benéficas no estado de saúde de um receptor (por exemplo, estado de câncer de um paciente). As mudanças podem ser subjetivas ou objetivas e podem estar relacionadas às características tais como sintomas ou sinais do câncer em tratamento. Por exemplo, se o paciente notar diminuição da dor, então ocorreu um tratamento bem-sucedido da dor. Por exemplo, se ocorreu uma diminuição em uma quantidade de inchaço, então ocorreu um tratamento benéfico da inflamação. Da mesma forma, se o clínico observar mudanças objetivas, tal como reduzir o número de células cancerígenas, o crescimento das células cancerígenas, o tamanho dos tumores cancerígenos ou a resistência das células cancerígenas a outro fármaco contra o câncer, o tratamento do câncer também será benéfico. Impedir a deterioração do estado de um receptor também está incluído no termo. Tratamento, como usado aqui, também inclui administrar uma combinação de um anticorpo anti-HER2 e tucatinibe a um paciente tendo câncer (por

exemplo, câncer colorretal, câncer esofágico, câncer gástrico, colangiocarcinoma, câncer pulmonar de célula não pequena, câncer de bexiga, ou câncer biliar).

[0042] Os termos "administrar" e "administração" incluem administração oral, contato tópico, administração como um supositório, administração intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, intralesional, intratumoral, intratecal, intranasal (por exemplo, inalação, gotas ou névoa nasal), subcutânea ou implantação de um dispositivo de liberação lenta, por exemplo, uma bomba miniosmótica, a um indivíduo. A administração é realizada por qualquer via, inclusive parenteral e transmucosa (por exemplo, bucal, sublingual, palatal, gengival, nasal, vaginal, retal ou transdérmica). Administração parenteral inclui, por exemplo, intravenosa, intramuscular, intraarteríola, intradérmica, subcutânea, intraperitoneal, intraventricular e intracraniana. Outros modos de liberação incluem, porém não estão limitados ao, uso de formulações lipossômicas, infusão intravenosa, adesivos transdérmicos, etc. Alguém versado na técnica conhecerá métodos adicionais para administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma combinação de um anticorpo anti- HER2 e tucatinibe de acordo com os métodos da presente invenção para prevenir ou aliviar um ou mais sintomas associados ao câncer.

[0043] Como usado aqui, o termo "coadministrar" inclui administração sequencial ou simultânea de dois ou mais compostos estruturalmente diferentes. Por exemplo, dois ou mais compostos farmaceuticamente ativos, estruturalmente diferentes podem ser coadministrados administrando uma composição farmacêutica adaptada para administração oral que contém dois ou mais compostos farmaceuticamente ativos, estruturalmente diferentes. Como outro exemplo, dois ou mais compostos estruturalmente diferentes podem ser coadministrados administrando um composto e em seguida

administrando o outro composto. Os dois ou mais compostos estruturalmente diferentes podem ser compreendidos de um anticorpo anti-HER2 e tucatinibe. Em alguns casos, os compostos coadministrados são administrados pela mesma rotina. Em outros casos, os compostos coadministrados são administrados por meio de diferentes rotinas. Por exemplo, um composto pode ser administrado oralmente, e o outro composto pode ser administrado, por exemplo, sequencial ou simultaneamente, por meio de injeção intravenosa, intramuscular, subcutânea ou intraperitoneal. Os compostos ou composições administrados sequencial ou simultaneamente podem ser administrados de modo que um anticorpo anti-HER2 e tucatinibe estejam simultaneamente presentes em um indivíduo ou em uma célula em uma concentração eficaz.

[0044] Como usado aqui, o termo "veículo farmaceuticamente aceitável" refere-se a uma substância que auxilia a administração de um agente ativo a uma célula, um organismo, ou um indivíduo. "Veículo farmaceuticamente aceitável" refere-se a um veículo ou excipiente que pode ser incluído nas composições da invenção e que não causa nenhum efeito toxicológico adverso significante sobre o indivíduo. Exemplos não limitantes de veículos farmaceuticamente aceitáveis incluem água, NaCl, soluções salinas normais, Ringer com lactato, sacarose normal, glicose normal, ligantes, cargas, desintegrantes, lubrificantes, revestimentos, adoçantes, sabores e corantes, lipossomas, meios de dispersão, microcápsulas, veículos lipídicos catiônicos, agentes isotônicos e retardadores de absorção, e similares. O veículo também pode ser substâncias para prover a formulação com estabilidade, esterilidade e isotonicidade (por exemplo, conservantes antimicrobianos, antioxidantes, agentes quelantes e tampões), para impedir a ação de micro-organismos (por exemplo, agentes antimicrobianos e antifúngicos, tais como

parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico e similares) para prover a formulação com sabor comestível, etc. Em alguns casos, o veículo é um agente que facilita a liberação de um fármaco ou anticorpo de molécula pequena a uma célula ou tecido alvo. Alguém versado na técnica reconhecerá que outros veículos farmacêuticos são úteis na presente invenção.

[0045] Como usado aqui, o termo "câncer" destina-se a incluir um membro de uma classe de doenças caracterizadas pelo crescimento descontrolado de células aberrantes. O termo inclui cânceres de todos os estágios e graus incluindo cânceres avançados, recorrentes, pré e pós-metastáticos. O termo também inclui cânceres HER2 positivo. Cânceres resistentes a fármaco e resistente a múltiplos fármacos são também incluídos. Cânceres adequados para tratamento de acordo com os métodos da presente invenção incluem câncer colorretal, câncer gástrico, câncer de pulmão (por exemplo, câncer pulmonar de célula não pequena (NSCLC)), cânceres biliares (por exemplo, colangiocarcinoma, câncer da vesícula biliar), câncer de bexiga, câncer esofágico, melanoma, câncer ovariano, câncer de fígado, câncer de próstata, câncer pancreático, câncer do intestino delgado, câncer de cabeça e pescoço, câncer uterino, câncer de mama, e câncer cervical. Em alguns casos, cânceres primários desconhecidos são adequados, particularmente se eles forem HER2 positivo. Em algumas modalidades, o câncer metastizou (por exemplo, para o cérebro). Como usado aqui, um "tumor" compreende uma ou mais células cancerígenas. Combinações de câncer não são excluídas pelo termo.

[0046] No contexto de câncer, o termo "estágio" refere-se a uma classificação da extensão de câncer. Fatores que são considerados quando estadiando um câncer incluem, porém não estão limitados ao tamanho do tumor, invasão de tumor de tecidos próximos, e se o

tumor metastizou para outros sítios. Os critérios e parâmetros específicos para diferenciação de um estágio do outro podem variar dependendo do tipo de câncer. Estadiamento de câncer é usado, por exemplo, para assistir na determinação de um prognóstico ou identificação da maioria das opções de tratamento apropriado.

[0047] Um exemplo não limitante de um sistema de estadiamento de câncer é referido como o "sistema TNM". No sistema TNM, "T" refere-se ao tamanho e extensão do tumor principal, "N" refere-se ao número de linfonodos próximos aos quais o câncer se espalhou, e "M" refere-se a se o câncer se metastizou. "TX" significa que o tumor principal não pode ser medido, "T0" significa que o tumor principal não pode ser encontrado, e "T1", "T2", "T3", "T4" denota o tamanho ou extensão do tumor principal, em que um número maior corresponde a um tumor maior ou um tumor que cresceu em tecidos próximos. "NX" significa que o câncer nos linfonodos próximos não pode ser medida, "N0" denota que não há câncer nos linfonodos próximos, e "N1", "N2", "N3", "N4" denota o número e localização dos linfonodos aos quais o câncer se espalhou, em que um número maior corresponde a um número maior de linfonodos contendo o câncer. "MX" significa que a metástase não pode ser medida, "M0" significa que nenhuma metástase ocorreu, e "M1" significa que o câncer tem metástases para outras partes do corpo.

[0048] Como outro exemplo não limitante de um sistema de estadiamento de câncer, os cânceres são classificados ou graduados como tendo um de cinco estágios: "Estágio 0", "Estágio I", "Estágio II", "Estágio III" ou "Estágio IV". O Estágio 0 significa que células anormais estão presentes, porém não se espalharam para tecidos próximos. Este é também comumente chamado de carcinoma *in situ* (CIS). CIS não é câncer, porém pode posteriormente desenvolver-se em câncer. Os estágios I, II, e III significam que o câncer está presente. Números

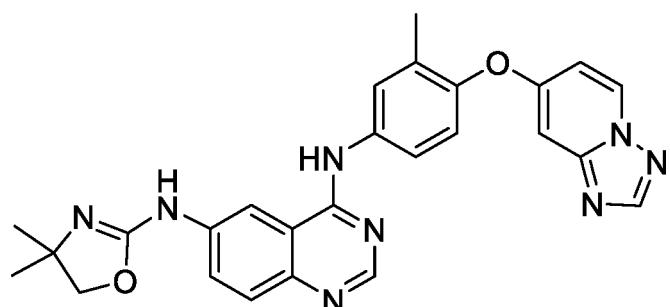
mais altos correspondem a tumores maiores ou tumores que se espalharam para tecidos próximos. O estágio IV significa que o câncer tem metástases. Alguém versado na técnica estará familiarizado com os diferentes estadiamento de câncer e prontamente pode aplicar ou interpretá-los.

[0049] O termo "HER2" (também conhecido como HER2/neu, ERBB2, CD340, tirosina-proteína cinase receptora erbB-2, proto-oncogene Neu, e receptor de fator de crescimento epidérmico humano 2) refere-se a um membro da família de receptores de fator de crescimento epidérmico humano (HER/EGFR/ERBB) de receptores de tirosina cinases. A amplificação ou superexpressão do HER2 desempenha um papel significativo no desenvolvimento e progressão de certos tipos agressivos de câncer, incluindo câncer colorretal, câncer gástrico, câncer de pulmão (por exemplo, câncer pulmonar de célula não pequena (NSCLC)), cânceres biliares (por exemplo, colangiocarcinoma, câncer da vesícula biliar), câncer de bexiga, câncer esofágico, melanoma, câncer ovariano, câncer de fígado, câncer de próstata, câncer pancreático, câncer do intestino delgado, câncer de cabeça e pescoço, câncer uterino, câncer cervical, e câncer de mama. Exemplos não limitantes de sequências de nucleotídeo HER2 são estabelecidos nas referências GenBank números NP_001005862, NP_001289936, NP_001289937, NP_001289938, e NP_004448. Exemplos não limitantes de sequências de peptídeo HER2 são estabelecidos nas referências GenBank números NP_001005862, NP_001276865, NP_001276866, NP_001276867, e NP_004439.

[0050] Quando HER2 é amplificado ou superexpresso em ou sobre uma célula a célula é referida como sendo "HER2 positivo." O nível de amplificação ou superexpressão de HER2 em células positivas de HER2 é comumente expresso como um escore variando

de 0 a 3 (isto é, HER2 0, HER2 1+, HER2 2+, ou HER2 3+), com escores mais elevados correspondendo a maiores graus de expressão.

[0051] O termo "tucatinibe", também conhecido como ONT-380 e ARRY-380, refere-se ao inibidor de tirosina cinase de molécula pequena que suprime ou bloqueia a ativação de HER2. Tucatinibe tem a seguinte estrutura:



[0052] O termo "anticorpo anti-HER2" refere-se a um anticorpo que se liga à proteína HER2. Anticorpos anti-HER2 usados para o tratamento do câncer são tipicamente monoclonais, embora anticorpos policlonais não sejam excluídos pelo termo. Anticorpos anti-HER2 inibem a ativação de HER2 ou sinalização a jusante por vários mecanismos. Como exemplos não limitantes, os anticorpos anti-HER2 podem impedir a ligação de ligantes, a ativação do receptor ou a propagação do sinal do receptor, resultam em expressão ou localização reduzida de HER2 na superfície celular, inibem a clivagem do HER2 ou induzem citotoxicidade mediada por anticorpos. Exemplos não limitantes de anticorpos anti-HER2 que são adequados para uso nos métodos e composições da presente invenção incluem trastuzumabe, pertuzumabe, ado-trastuzumabe entansina (também conhecida como T-DM1), margetuximabe e combinações dos mesmos.

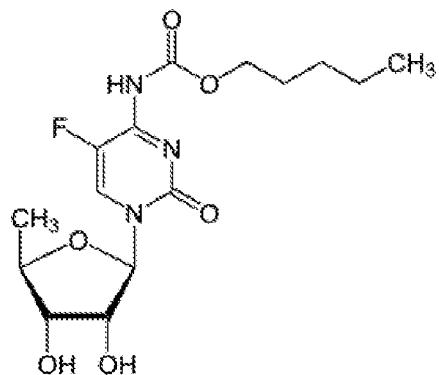
[0053] O termo "agente quimioterapêutico" refere-se a um grupo de compostos úteis no tratamento ou melhora do câncer ou seus sintomas. Em algumas modalidades, os agentes quimioterapêuticos

incluem agentes antineoplásicos alquilantes (por exemplo, mostarda de nitrogênio, tais como mecloratamina, isfosfamida, melfalano, clorambucil e ciclofosfamida; sulfonatos de alquila, tal como bussulfano; nitrosoureas, tais como estreptozocina, carmustina e lomustina; triazinas, triazinas, tais como dacarbazina e temozolomida; e etilenoiminas, tais como tiotepa e altretamina), antimetabolitos (veja abaixo), antibióticos antitumorais (por exemplo, as antracinas, tais como daunorrubicina, doxorrubicina, epirubicina, idarrubicina, e mitocôndria, valomubicina; mitoxantrona, e actinomicina), inibidores da aromatase (por exemplo, inibidores esteroidais, tais como exemestano; e inibidores não esteroidais, tais como anastrozol e letrozol), inibidores de cinase (por exemplo, inibidores de tirosina cinase, tais como imatinibe, gefitinibe, erlotinibe, lapatinibe, nilotinibe, sunitinibe e sorafenibe; e, por exemplo, bosunitinibe, neratinibe, vatalanibe e toceranibe), inibidores de mTor (por exemplo, rapamicina e seus análogos, tais como temsirolimus, everolimus e ridaforolimus; inibidores de PIcK/mTOR dual; e Inibidores competitivos de ATTOR, tal como sapanisertib), retinoides (por exemplo, tretinoína, alitretinoína, bexaroteno e isotretinoína), inibidores da topoisomerase (por exemplo, doxorrubicina, etoposídeo, teniposídeo, mitoxantrona, novobiocina, merecolina, aclatubicina, aclatotubicina) profármacos ou derivados de camptotecina, tais como irinotecano e topotecano), e alcaloides vegetais (por exemplo, a vimblastina alcaloides Vinca, vinorelbina, vincristina e vindesina; os taxanos, tais como docetaxel e paclitaxel).

[0054] O termo "antimetabolito" refere-se a um grupo de compostos úteis no tratamento de câncer. Os antimetabólitos são tipicamente similares em estrutura a um composto no metabolismo comum, tal como ácido fólico, purina ou pirimidina, o que lhes permite interferir nos processos metabólicos que incorporam o composto

estruturalmente similar. Por exemplo, o antimetabólito 5-fluorouracil ("fluorouracil") interfere nas vias metabólicas que incorporam o composto uracil. Em algumas modalidades, os antimetabólitos incluem antagonistas da pirimidina, tais como antagonistas de capecitabina, citarabina, decitabina, fluorouracil e gencitabina; purina, tais como fludarabina e 6-mercaptopurina; e antagonistas de folato, tais como metotrexato e permetrexed. Em algumas modalidades, os antimetabólitos incluem carmofur, citarabina, doxifluridina, floxuridina, fluorouracil, fludarabina, gencitabina, hidroxicarbamida, 6-mercaptopurina, metotrexato, permetrexed, e tegafur. Em algumas modalidades, os antimetabólitos (por exemplo, as fluoropirimidinas) incluem capecitabina, carmofur, doxifluridina, fluorouracil, e tegafur (preferivelmente, capecitabina).

[0055] O termo "capecitabina" refere-se a um profármaco de fluorouracila tendo a seguinte estrutura:



[0056] Capecitabina sofre hidrólise no fígado e tecidos para formar fluorouracila que é a porção ativa. Fluorouracila é um antimetabólito de pirimidina fluorada que inibe a timidilato sintetase, bloqueia a metilação de ácido deoxiuridílico em ácido timidílico, interfere com DNA, e em um menor grau, síntese de RNA.

[0057] O termo "índice de inibição de crescimento de tumor (TGI)" refere-se a um valor usado para representar o grau ao qual um agente (por exemplo, tucatinibe, um anticorpo anti-HER2, ou uma combinação dos mesmos) inibe o crescimento de um tumor quando comparado a

um controle não tratado. O índice de TGI é calculado para um ponto de tempo particular (por exemplo, um número específico de dias em um experimento ou ensaio clínico) de acordo com a seguinte fórmula:

$$\text{TGI} = 1 - \left(\frac{\frac{\text{Volume tratado (Tx Dia X)} - \text{Volume tratado (Tx Dia 0)}}{\text{Volume controle (Tx Dia X)} - \text{Volume controle (Tx Dia 0)}}}{\text{Volume controle (Tx Dia X)} - \text{Volume controle (Tx Dia 0)}} \right) \times 100\%$$

onde "Tx Dia 0" denota o primeiro dia em que o tratamento é administrado (ou seja, o primeiro dia em que uma terapia experimental ou uma terapia de controle (por exemplo, apenas veículo) é administrada) e "Tx Dia X" indica o número X de dias após o Dia 0. Tipicamente, são usados volumes médios para grupos tratados e grupos de controle. Como exemplo não limitante, em um experimento em que o dia 0 corresponde ao "Tx Dia 0" e o índice TGI é calculado no dia 28 do estudo (isto é, "Tx Dia 28"), se o volume tumoral médio em ambos os grupos no dia 0 do estudo for de 250 mm³ e os volumes tumorais médios nos grupos experimental e controle forem de 125 mm³ e 750 mm³, respectivamente, então o índice de TGI no dia 28 é 125%.

[0058] Como usado aqui, o termo "sinérgico" ou "sinergia" refere-se a um resultado que é observado quando se administra uma combinação de componentes ou agentes (por exemplo, uma combinação de tucatinibe e um anticorpo anti-HER2) produz um efeito (por exemplo, inibição do crescimento do tumor, prolongamento do tempo de sobrevivência) que é maior que o efeito que seria esperado com base nas propriedades aditivas ou efeitos dos componentes individuais. Em algumas modalidades, o sinergismo é determinado pela realização de uma análise Bliss (veja, por exemplo, Fouquier *et al.* *Pharmacol. Res. Perspect.* (2015) 3(3):e00149; pelo presente incorporado por referência em sua totalidade para todos os propósitos). O modelo Bliss Independence assume que os efeitos dos

fármacos são resultados de processos probabilísticos, e assume que os fármacos agem de forma completamente independente (ou seja, os fármacos não interferem uns com os outros (por exemplo, os fármacos têm diferentes locais de ação), porém cada um contribui para um resultado comum). De acordo com o modelo Bliss Independence, o efeito previsto de uma combinação de dois fármacos é calculado usando a fórmula:

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

em que E_A e E_B representam os efeitos dos fármacos A e B, respectivamente, e E_{AB} representa o efeito de uma combinação dos fármacos A e B. Quando o efeito observado da combinação é maior do que o efeito previsto E_{AB} , a combinação dos dois fármacos é considerada sinérgica. Quando o efeito observado da combinação é igual ao E_{AB} , então o efeito da combinação dos dois fármacos é considerado como aditivo. Alternativamente, quando o efeito observado da combinação é menor que E_{AB} , então a combinação dos dois fármacos é considerada antagônica.

[0059] O efeito observado de uma combinação de fármacos pode ser baseado, por exemplo, no índice de TGI, tamanho do tumor (por exemplo, volume, massa), uma mudança absoluta no tamanho do tumor (por exemplo, volume, massa) entre dois ou mais pontos de tempo (por exemplo, entre o primeiro dia que um tratamento é administrado e um determinado número de dias após a primeira administração do tratamento), a taxa de mudança no tamanho do tumor (por exemplo, a taxa de mudança no tamanho do tumor), volume, massa) entre dois ou mais pontos de tempo (por exemplo, entre o primeiro dia em que um tratamento é administrado e um determinado número de dias após a primeira administração), ou o tempo de sobrevivência de um indivíduo ou de uma população de indivíduos. Quando o índice de TGI é tomado como uma medida do

efeito observado de uma combinação de fármacos, o índice de TGI pode ser determinado em um ou mais pontos de tempo. Quando o índice TGI é determinado em dois ou mais pontos de tempo, em alguns casos o valor médio ou mediano dos múltiplos índices de TGI pode ser usado como uma medida do efeito observado. Além disso, o índice de TGI pode ser determinado em um único indivíduo ou em uma população de indivíduos. Quando o índice de TGI é determinado em uma população, a média ou mediana do índice de TGI na população (por exemplo, em um ou mais pontos de tempo) pode ser usada como uma medida do efeito observado. Quando o tamanho do tumor ou a taxa de crescimento do tumor é usada como medida do efeito observado, o tamanho do tumor ou taxa de crescimento do tumor pode ser medido em um indivíduo ou em uma população de indivíduos. Em alguns casos, o tamanho médio ou mediano do tumor ou taxa de crescimento tumoral é determinado para um indivíduo em dois ou mais pontos de tempo, ou entre uma população de indivíduos em um ou mais pontos de tempo. Quando o tempo de sobrevivência é medido em uma população, a média ou mediana do tempo de sobrevivência pode ser usada como uma medida do efeito observado.

[0060] O efeito de combinação previsto E_{AB} pode ser calculado usando uma dose única ou múltiplas doses dos fármacos que compõem a combinação (por exemplo, tucatinibe e anticorpo anti-HER2). Em algumas modalidades, o efeito de combinação previsto E_{AB} é calculado usando apenas uma dose única de cada fármaco A e B (por exemplo, tucatinibe e anticorpo anti-HER2), e os valores E_A e E_B são baseados no efeito observado de cada fármaco quando administrados como um único agente. Quando os valores para E_A e E_B são baseados nos efeitos observados da administração dos fármacos A e B como agentes únicos, E_A e E_B podem ser baseados, por exemplo, em índices de TGI, tamanhos de tumor (por exemplo, volume, massa) medidos em um ou

mais pontos de tempo, mudanças absolutas no tamanho do tumor (por exemplo, volume, massa) entre dois ou mais pontos de tempo (por exemplo, por exemplo, índice de TGI), entre o primeiro dia em que um tratamento é administrado e um determinado número de dias após a primeira administração), as taxas de variação do tamanho do tumor (por exemplo, volume, massa) entre dois ou mais pontos de tempo (por exemplo, entre o primeiro dia em que um tratamento é administrado e um determinado número de dias após a primeira administração), ou o tempo de sobrevivência de um indivíduo ou de uma população de indivíduos em cada grupo de tratamento.

[0061] Quando os índices de TGI são tomados como uma medida dos efeitos observados, os índices de TGI podem ser determinados em um ou mais pontos de tempo. Quando os índices TGI são determinados em dois ou mais pontos de tempo, em alguns casos os valores médios ou medianos podem ser usados como medidas dos efeitos observados. Além disso, os índices de TGI podem ser determinados em um único indivíduo ou em uma população de indivíduos em cada grupo de tratamento. Quando os índices de TGI são determinados em populações de indivíduos, os índices de TGI médios ou medianos em cada população (por exemplo, em um ou mais pontos de tempo) podem ser usados como medidas dos efeitos observados. Quando o tamanho do tumor ou as taxas de crescimento do tumor são usados como medidas dos efeitos observados, o tamanho do tumor ou as taxas de crescimento do tumor podem ser medidos em um indivíduo ou em uma população de indivíduos em cada grupo de tratamento. Em alguns casos, o tamanho médio ou mediano do tumor ou as taxas de crescimento do tumor são determinados para indivíduos em dois ou mais pontos de tempo, ou entre populações de indivíduos em um ou mais pontos de tempo. Quando o tempo de sobrevivência é medido em uma população, o

tempo de sobrevivência médio ou mediano pode ser usado como medida dos efeitos observados.

[0062] Em algumas modalidades, o efeito de combinação previsto E_{AB} é calculado usando uma faixa de doses (ou seja, os efeitos de cada fármaco, quando administrado como um único agente, são observados em doses múltiplas e os efeitos observados nas doses múltiplas são usados para determinar o efeito de combinação previsto em uma dose específica). Como exemplo não limitante, o E_{AB} pode ser calculado usando valores para E_A e E_B que são calculados de acordo com as seguintes fórmulas:

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

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

em que E_{Amax} e E_{Bmax} são os efeitos máximos dos fármacos A e B, respectivamente, A_{50} e B_{50} são as doses máximas eficazes dos fármacos A e B, respectivamente, a e b são doses administradas dos fármacos A e B, respectivamente, e p e q são coeficientes derivados das formas das curvas de resposta à dose para os fármacos A e B, respectivamente (veja, por exemplo, Foucquier *et al. Pharmacol. Res. Perspect.* (2015) 3(3):e00149).

[0063] Em algumas modalidades, uma combinação de dois ou mais fármacos é considerada sinérgica quando a combinação produz um índice de TGI observado que é maior que o índice de TGI previsto para a combinação de fármacos (por exemplo, quando o índice de TGI previsto é baseado na suposição de que os fármacos produziram um efeito de combinação que é aditivo). Em alguns casos, a combinação é considerada sinérgica quando o índice de TGI observado é pelo menos 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% ou 80% maior que o índice de TGI previsto para a combinação de fármacos.

[0064] Em algumas modalidades, a taxa de crescimento do tumor (por exemplo, a taxa de mudança de tamanho (por exemplo, volume, massa) do tumor) é usada para determinar se uma combinação de fármacos é sinérgica (por exemplo, a combinação de fármacos é sinérgica quando a taxa de crescimento do tumor é mais lenta do que seria esperado se a combinação de fármacos produzisse um efeito aditivo). Em algumas modalidades, o tempo de sobrevivência é usado para determinar se uma combinação de fármacos é sinérgica (por exemplo, uma combinação de fármacos é sinérgica quando o tempo de sobrevivência de um indivíduo ou população de indivíduos é maior do que seria esperado se a combinação de fármacos produzisse um efeito aditivo).

[0065] O termo "*KRAS*" refere-se ao gene que codifica a KRAS GTPase. O gene *KRAS* também é conhecido como homólogo de oncogene viral de sarcoma de rato Kirsten V-Ki-ras2, *K-Ras*, *C-Ki-RAS*, *K-Ras2*, *KRAS2*, e proteína transformadora p21. Em humanos, o *KRAS* está localizado no cromossomo 12 e contém quatro exons codificantes e um exon não codificante de 5'. *KRAS* é um membro da subfamília *Ras* de GTPases e está principalmente envolvido na regulação do crescimento e divisão celular. Em particular, o *KRAS* transmite sinais da superfície celular (por exemplo, de receptores HER2 ativados) para o núcleo celular através da via *RAS/MAPK*. Mutações no *KRAS*, particularmente mutações ativadoras (por exemplo, mutações que resultam em um estado constitutivamente ativo ligado ao GTP e ativação de vias de sinalização proliferativas a jusante), foram identificadas e estão correlacionadas com uma má resposta às terapias anti-HER2 em alguns casos. Mutações em *KRAS* são encontradas em cerca de 35% a 45% dos CCRs em humanos, e

em particular nos códons 12 e 13 (encontrados dentro do éxon 2) são *hotspots* de mutação, com cerca de 95% das mutações *KRAS* sendo localizadas em um desses dois códons. Mutações *KRAS* comuns encontradas em CCRs incluem G12D, G12A, G12R, G12C, G12S, G12V e G13D. Exemplos não limitantes de sequências de mRNA de *KRAS* são apresentados nos números de referência do GenBank NM_004985 NP_004976 e NM_033360 NP_203524.

[0066] O termo "NRAS" refere-se ao gene que codifica à NRAS GTPase. O gene *NRAS* também é conhecido como homólogo de oncogene viral de neuroblastoma *Ras*, *N-Ras*, *NRAS1*, *CMNS* e *ALPS4*. Em humanos, o *KRAS* está localizado no cromossomo 1 e contém sete éxons. *NRAS* é membro da subfamília Ras de GTPases e está envolvido na regulação do crescimento e divisão celular. Em particular, o *NRAS* transmite sinais da superfície celular (por exemplo, de receptores de HER2 ativados) para o núcleo celular através da via RAS/MAPK. Mutações ativadoras de *NRAS* (por exemplo, mutações que resultam em um estado constitutivamente ativo ligado ao GTP e ativação de vias de sinalização proliferativas a jusante) estão correlacionadas com uma resposta fraca às terapias anti-HER2 em alguns casos. Mutações que foram identificadas em cânceres colorretais incluem I263T, S310F, A466T, R678Q, L755S, V777L, V842I, R868W e N1219S. Um exemplo não limitante de uma sequência de mRNA *NRAS* é apresentado no número de referência do GenBank NM_002524 NP_002515.

[0067] O termo "BRAF" refere-se ao gene que codifica a B-Raf serina/treonina cinase. O gene *BRAF* também é conhecido como proto-oncogene *B-Raf*, homólogo B de oncogene viral de sarcoma murino *v-Raf*, *B-RAF1*, *BRAF1*, *NS7*, *B-Raf* e *RAFB1*. Em humanos, o *BRAF* está localizado no cromossomo 7. O *B-Raf* é membro da família Raf de cinases e está envolvido na regulação do crescimento e divisão

celular. Em particular, o B-Raf transmite sinais da superfície celular (por exemplo, de receptores de HER2 ativados) para o núcleo celular através da via RAS/MAPK. Mutações no *BRAF* estão implicadas no desenvolvimento de certos tipos de câncer e, em alguns casos, estão associadas a respostas fracas às terapias anti-HER2. Mutações V600E *BRAF* foram identificadas em câncer colorretal. Outras mutações *BRAF* que foram identificadas incluem R461I, I462S, G463E, G463V, G465A, G465E, G465V, G468A, G468E, N580S, E585K, D593V, F594L, G595R, L596V, T598I, V599D, V599E, V599K, V599K, V599R, V600K e A727V. Um exemplo não limitante de uma sequência de mRNA de NRAS é definido no número de referência do GenBank NM_004333 NP_004324.

Descrição das Modalidades

Métodos para o Tratamento e Melhora de Câncer

[0068] Em um aspecto, a presente invenção fornece um método para o tratamento ou melhora dos efeitos de câncer (por exemplo, câncer colorretal, câncer esofágico, câncer gástrico, colangiocarcinoma, câncer pulmonar de célula não pequena, câncer de bexiga, câncer biliar, câncer de mama, ou uma combinação dos mesmos) em um indivíduo, o método compreendendo administrar ao indivíduo um anticorpo anti-HER2 em combinação com tucatinibe. Em algumas modalidades preferidas, o método também compreende administrar um agente quimioterapêutico (por exemplo, um antimetabólito, tal como capecitabina). Em algumas modalidades preferidas, o câncer é um câncer HER2 positivo (por exemplo, HER2 1+, 2+, ou 3+). Em algumas modalidades, o câncer é um câncer metastático. Em alguns casos, o câncer é um câncer metastático HER2 positivo. Em algumas modalidades, o câncer é um câncer irrессecável, localmente avançado.

[0069] Anticorpos anti-HER2 adequados para o tratamento ou

melhora de câncer de acordo com os métodos da presente invenção include, porém não estão limitados a, trastuzumabe, pertuzumabe, ado-trastuzumabe entansina, margetuximabe, e uma combinação dos mesmos. Em algumas modalidades, o anticorpo anti-HER2 compreende trastuzumabe. Em algumas modalidades, o anticorpo anti-HER2 compreende uma combinação de trastuzumabe e pertuzumabe.

[0070] Métodos da presente invenção são adequados para prevenção ou tratamento de qualquer número de câncers, incluindo vários tumores sólidos, particularmente, cânceres metastáticos HER2 positivo. Em algumas modalidades, o tipo de câncer que é tratado ou melhorado é selecionado do grupo que consiste em câncer colorretal, câncer gástrico, câncer de pulmão (por exemplo, câncer pulmonar de célula não pequena (NSCLC)), cânceres biliares (por exemplo, colangiocarcinoma, câncer da vesícula biliar), câncer de bexiga, câncer esofágico, melanoma, câncer ovariano, câncer de fígado, câncer de próstata, câncer pancreático, câncer do intestino delgado, câncer de cabeça e pescoço, câncer uterino, câncer de mama, e câncer cervical. Em alguns casos, os métodos são adequados para o tratamento de cânceres HER2 positivo do tipo primário desconhecido. Em algumas modalidades, o câncer que é tratado ou melhorado é selecionado do grupo que consiste em câncer colorretal, câncer esofágico, câncer gástrico, colangiocarcinoma, câncer pulmonar de célula não pequena, câncer de bexiga, câncer de mama, e câncer biliar. Em algumas modalidades preferidas, o câncer é câncer de mama.

[0071] Em algumas modalidades, o câncer é um câncer avançado. Em algumas modalidades, o câncer é um câncer resistente ao fármaco (por exemplo, o câncer é resistente ao cetuximabe ou panitumumabe). Em alguns casos, o câncer é um câncer resistente a múltiplos

fármacos. Em algumas modalidades, o indivíduo tem um câncer que é reincidente, refratário, ou resistente a um ou mais fármacos ou terapias que são o padrão de cuidado para o câncer sendo tratado. Em alguns casos, o indivíduo tem um câncer que é reincidente, refratário, ou resistente a um padrão de cuidado que compreende cetuximabe ou panitumumabe. Em algumas modalidades, o paciente foi anteriormente tratado com uma fluoropirimidina (por exemplo, 5-fluorouracila, capecitabina), oxalaplatina, irinotecan, ou um anticorpo anti-VEGF (por exemplo, bevacizumabe, ramucirumabe, ziv-aflibercept), ou tal tratamento é contraindicado no indivíduo.

[0072] Em algumas modalidades, uma dose de tucatinibe é entre cerca de 0,1 mg e 10 mg por kg do peso corporal do indivíduo (por exemplo, cerca de 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, ou 10 mg por kg do peso corporal do indivíduo). Em algumas modalidades, uma dose de tucatinibe é entre cerca de 2 a 8 mg por kg do peso corporal do indivíduo (por exemplo, cerca de 3 a 7; cerca de 4 a 7; cerca de 2,5 a 6; cerca de 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, ou 8). Em algumas modalidades, uma dose de tucatinibe é entre cerca de 10 mg e 100 mg por kg do peso corporal do indivíduo (por exemplo, cerca de 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, ou 100 mg por kg do peso corporal do indivíduo). Em modalidades particulares, uma dose de tucatinibe está entre cerca de 1 mg e 50 mg por kg do peso corporal do indivíduo (por exemplo, cerca de 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, ou 50 mg por kg do peso corporal do indivíduo). Em alguns casos, uma dose de tucatinibe é de cerca de 50 mg por kg do peso corporal do indivíduo.

[0073] Em algumas modalidades, uma dose de tucatinibe compreende entre cerca de 1 mg e 100 mg (por exemplo, cerca de 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, ou 100 mg) de tucatinibe. Em algumas modalidades, uma dose de tucatinibe compreende entre cerca de 100 mg e 1.000 mg (por exemplo, cerca de 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, ou 1.000 mg) de tucatinibe. Em algumas modalidades, uma dose de tucatinibe é de cerca de 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, ou 500 mg (por exemplo, quando administrado duas vezes por dia). Em modalidades particulares, uma dose de tucatinibe é de cerca de 300 mg (por exemplo, quando administrado duas vezes por dia).

[0074] Em algumas modalidades, uma dose de tucatinibe compreende pelo menos cerca de 1.000 mg a 10.000 mg (por exemplo, pelo menos cerca de 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 ou mais mg) de tucatinibe.

[0075] Em algumas modalidades, uma dose de tucatinibe contém uma quantidade terapeuticamente eficaz de tucatinibe. Em algumas modalidades, uma dose de tucatinibe contém menos do que uma

quantidade terapeuticamente eficaz de tucatinibe (por exemplo, quando múltiplas doses são fornecidas a fim de obter o efeito clínico ou terapêutico desejado).

[0076] Em algumas modalidades, uma dose do anticorpo anti-HER2 está entre cerca de 0,1 mg e 10 mg por kg do peso corporal do indivíduo (por exemplo, cerca de 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, ou 10 mg por kg do peso corporal do indivíduo). Em algumas modalidades, uma dose do anticorpo anti-HER2 está entre cerca de 10 mg e 100 mg por kg do peso corporal do indivíduo (por exemplo, cerca de 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, ou 100 mg por kg do peso corporal do indivíduo). Em algumas modalidades, uma dose do anticorpo anti-HER2 é pelo menos cerca de 100 mg a 500 mg por kg do peso corporal do indivíduo (por exemplo, pelo menos cerca de 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500, ou mais mg por kg do peso corporal do indivíduo). Em alguns casos, uma dose do anticorpo anti-HER2 é de cerca de 6 mg por kg do peso corporal do indivíduo. Em outros casos, uma dose do anticorpo anti-HER2 é de cerca de 8 mg por kg do peso corporal do indivíduo. Em alguns outros casos, uma dose do anticorpo anti-HER2 é de cerca de 2 mg por kg do peso corporal do indivíduo. Em alguns outros casos, uma dose do anticorpo anti-HER2 é de cerca de 20 mg por kg do peso corporal do indivíduo. Em algumas modalidades, uma dose de carga inicial de 8 mg/kg é administrado, e em seguida doses subsequentes de 6 mg/kg são administradas.

[0077] Em algumas modalidades, uma dose do anticorpo anti-HER2 compreende entre cerca de 1 mg e 100 mg (por exemplo, cerca de 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, ou 100 mg) do anticorpo anti-HER2. Em algumas modalidades, uma dose do anticorpo anti-HER2 compreende entre cerca de 100 mg e 1.000 mg (por exemplo, cerca de 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, ou 1.000 mg) do anticorpo anti-HER2.

[0078] Em modalidades particulares, uma dose do anticorpo anti-HER2 compreende entre cerca de 100 mg e 400 mg (por exemplo, cerca de 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, ou 400 mg) do anticorpo anti-HER2. Como um exemplo não limitante, quando usando uma dose de 6 mg/kg, a dose for a 50 kg subject é de cerca de 300 mg. Como outro exemplo não limitante, quando usando uma dose de 8 mg/kg, uma dose para um indivíduo de 50 kg é de cerca de 400 mg.

[0079] Em algumas modalidades, uma dose do anticorpo anti-HER2 compreende pelo menos cerca de 1.000 mg a 10.000 mg (por exemplo, pelo menos cerca de 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 ou mais mg) do anticorpo anti-HER2.

[0080] Em algumas modalidades, uma dose do anticorpo anti-

HER2 contém uma quantidade terapeuticamente eficaz do anticorpo anti-HER2. Em algumas modalidades, uma dose do anticorpo anti-HER2 contém menos do que uma quantidade terapeuticamente eficaz do anticorpo anti-HER2 (por exemplo, quando múltiplas doses são fornecidas a fim de obter o efeito clínico ou terapêutico desejado).

[0081] Em algumas modalidades, uma dose do antimetabólito (por exemplo, capecitabina) está entre cerca de 100 mg e 2.000 mg por mm² da área de superfície corporal do indivíduo (por exemplo, cerca de 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1.000, 1.050, 1.100, 1.150, 1.200, 1.250, 1.300, 1.350, 1.400, 1.450, 1.500, 1.550, 1.600, 1.650, 1.700, 1.750, 1.800, 1.850, 1.900, 1.950, ou 2.000 mg por mm² da área de superfície corporal do indivíduo). Em alguns casos, uma dose de antimetabólito é de cerca de 1.000 mg por mm² da área de superfície corporal do indivíduo. Em alguns casos, uma dose de antimetabólito é de cerca de 1.250 mg por mm² da área de superfície corporal do indivíduo

[0082] Em algumas modalidades, uma dose de antimetabólito (por exemplo, capecitabina)compreende entre cerca de 100 mg e 4.000 mg (por exemplo, cerca de 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 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, ou 4.000 mg) de capecitabina. Em algumas modalidades, uma dose de antimetabólito é de cerca de 150, 300, 450, 500, 600, 650, 750, 800, 900, 950, 1000, ou 1100 mg. Em algumas modalidades, uma dose de capecitabina é em comprimidos de 150 ou 500 mg.

[0083] Em algumas modalidades, uma dose de antimetabólito (por exemplo, capecitabina) contém uma quantidade terapeuticamente eficaz do antimetabólito. Em algumas modalidades, uma dose do

antimetabólito contém menos do que uma quantidade terapeuticamente eficaz do antimetabólito (por exemplo, quando múltiplas doses são fornecidas a fim de obter o efeito clínico ou terapêutico desejado).

[0084] Os dados obtidos de, por exemplo, estudos animais (por exemplo, roedores e macacos) podem ser usados para formular uma faixa de dosagem para uso em humanos. A dosagem de compostos da presente invenção situa-se preferivelmente dentro de uma faixa de concentrações circulantes que incluem o ED₅₀ com pouca ou sem toxicidade. A dosagem pode variar dentro desta faixa dependendo da forma de dosagem empregada e a rotina de administração. Para qualquer composição (por exemplo, compreendendo uma combinação de tucatinibe, um anticorpo anti-HER2, ou capecitabina) para uso nos métodos da invenção, a dose terapeuticamente eficaz pode ser estimada inicialmente de ensaios de cultura celular. A dose pode ser formulada em modelos de animal para obter uma faixa de concentração de plasma circulante que inclui o IC₅₀ (a concentração do compost teste que alcança uma inibição quase máxima de sintomas) como determinada em cultura celular. Tal informação pode ser usada para mais precisamente determiner as doses úteis em humanos. Os níveis no plasma podem ser medidos, por exemplo, por cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC).

[0085] Além disso, entende-se que as doses apropriadas de uma composição (por exemplo, compreendendo uma combinação de tucatinibe, um anticorpo anti-HER2, ou capecitabina) dependem da potência da composição com respeito ao efeito desejado a ser obtido. Quando uma ou mais destas composições deve ser administrada a um mamífero, um médico, veterinário ou pesquisador pode, por exemplo, prescrever uma dose relativamente baixa inicialmente, aumentando subsequentemente a dose até que uma resposta apropriada seja

obtida. Além disso, entende-se que o nível de dose específica para qualquer indivíduo mamífero particular depende de uma variedade de fatores incluindo a atividade da composição específica empregada; a idade, peso corporal, saúde geral, sexo, e dieta do indivíduo; o tempo de administração; a rotina de administração; a taxa e modo de excreção; efeitos de quaisquer combinações de fármaco; e o grau de expressão ou atividade a ser modulada.

[0086] Em certas modalidades, uma combinação de tucatinibe, um anticorpo anti-HER, ou o antimetabólito (por exemplo, capecitabina) é administrado ao indivíduo. Quando tucatinibe, o anticorpo anti-HER2, ou o antimetabólito são coadministrados ao indivíduo, tucatinibe, o anticorpo anti-HER2, ou o antimetabólito pode ser ou administrado sequencial ou simultaneamente. Em algumas modalidades, o anticorpo anti-HER2 ou o antimetabólito é administrado durante a administração de tucatinibe. Em algumas modalidades, o anticorpo anti-HER2 ou o antimetabólito é administrado antes da administração de tucatinibe. Em algumas modalidades, o anticorpo anti-HER2 ou o antimetabólito é administrado após a administração de tucatinibe. Tucatinibe e capecitabina podem ser administrados juntos ou em sequência (por exemplo, tucatinibe pode ser administrado antes de ou após capecitabina).

[0087] Em algumas modalidades, tucatinibe e o anticorpo anti-HER2 ou o antimetabólito são administrados ao mesmo tempo. Em algumas modalidades, tucatinibe e o anticorpo anti-HER2 ou o antimetabólito não são administrados ao mesmo tempo, porém são administrados no mesmo número de vezes por dia, ou no mesmo número de vezes por semana, ou o mesmo número de vezes por meses (por exemplo, todos são administrados uma vez por dia, duas vezes por dia, uma vez por semana, duas vezes por semana, e assim por diante). Em algumas modalidades, tucatinibe, o anticorpo anti-

HER2, ou o antimetabólito são fornecidos em diferentes escalas de dosagem. Como um exemplo não limitante, tucatinibe é administrado uma vez por dia, e o anticorpo anti-HER2 é administrado duas vezes por dia, ou *vice versa*. Como outro exemplo não limitante, tucatinibe é administrado uma vez por dia, e o anticorpo anti-HER2 é administrado uma vez a cada 2, 3, 4, 5, 6, ou mais dias, ou *vice versa*. O técnico versado também apreciará que certos fatores podem influenciar a dosagem e tempo requeridos para eficazmente tratar um indivíduo, incluindo, porém não limitados à gravidade da doença ou condição maligna, tratamentos anteriores, a saúde geral ou idade do indivíduo, e outras doenças presentes. Além disso, o tratamento de um indivíduo com uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma composição (por exemplo, compreendendo uma combinação de tucatinibe e um anticorpo anti-HER2) pode incluir um único tratamento ou, preferivelmente, pode incluir uma série de tratamentos.

[0088] Dosagens ideais, toxicidade e eficácia terapêutica das composições (por exemplo, compreendendo uma combinação de tucatinibe e um anticorpo anti-HER2) administradas de acordo com os métodos da presente invenção podem variar dependendo da potência relativa da composição administrada e podem ser determinadas por procedimentos farmacêuticos padrão em culturas celulares ou animais experimentais, por exemplo, determinando a LD₅₀ (a dose letal para 50% da população) e a ED₅₀ (a dose terapeuticamente eficaz em 50% da população). A relação de dose entre efeitos tóxicos e terapêuticos é o índice terapêutico e pode ser expresso como a relação, LD₅₀/ED₅₀. Agentes que exibem grandes índices terapêuticos são preferidos. Enquanto agentes que exibem efeitos colaterais tóxicos podem ser usados, cuidado é tomado para planejar um sistema de liberação que direciona tais agentes para o sítio de tecido afetado para minimizar o

dano potencial às células normais e, desse modo, reduzir os efeitos colaterais.

[0089] Os esquemas posológicos ideais podem ser calculados a partir de medidas de acúmulo de ingrediente ativo no corpo de um indivíduo. Em geral, a dosagem é de cerca de 1 ng a cerca de 1.000 mg por kg de peso corporal e pode ser fornecida uma vez ou mais diariamente, semanalmente, mensalmente ou anualmente. Pessoas versadas na técnica podem facilmente determinar dosagens ideais, metodologias de dosagem e taxas de repetição. Alguém versado na técnica será capaz de determinar a dosagem ideal para a administração de uma combinação de tucatinibe, um anticorpo anti-HER2 ou capecitabina a um ser humano, seguindo protocolos estabelecidos conhecidos na técnica e na descrição aqui.

[0090] Se tucatinibe, o anticorpo anti-HER2, ou o antimetabólito são administrados sequencial ou simultaneamente, as doses de tucatinibe, o anticorpo anti-HER2, ou o antimetabólito podem ser qualquer dose descrita aqui. Em algumas modalidades, as doses de tucatinibe, o anticorpo anti-HER2, ou o antimetabólito são quantidades terapeuticamente eficazes. Em algumas modalidades, a dose de tucatinibe é uma quantidade terapeuticamente eficaz e a dose do anticorpo anti-HER2 ou do antimetabólito é menor do que uma quantidade terapeuticamente eficaz (isto é, uma ou mais doses subsequentes do anticorpo anti-HER2 ou do antimetabólito são administrados a fim de que a quantidade terapeuticamente eficaz seja liberada para o indivíduo). Em algumas modalidades, a dose do anticorpo anti-HER2 ou do antimetabólito são uma quantidade terapeuticamente eficaz e a dose de tucatinibe é menor do que uma quantidade terapeuticamente eficaz (isto é, uma ou mais doses subsequentes de tucatinibe são administradas a fim de que a quantidade terapeuticamente eficaz seja liberada para o indivíduo). Em

alguns casos, a dose de tucatinibe é de cerca de 150, 200, 250, ou 300 mg (por exemplo, quando administrada duas vezes por dia), a dose do anticorpo anti-HER2 é de cerca de 2 mg, 6 mg, ou 8 mg por kg do peso corporal do indivíduo (por exemplo, quando administrada uma vez por dia ou uma vez a cada 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, ou mais dias), ou a dose do antimetabólito é de cerca de 1.000 mg por mm² da área de superfície corporal do indivíduo (por exemplo, quando administrada duas vezes por dia). Em outros casos, a dose de tucatinibe é de cerca de 150, 200, 250, ou 300 mg (por exemplo, quando administrada duas vezes por dia), a dose do anticorpo anti-HER2 é de cerca de, 600 mg (por exemplo, quando administrada uma vez por dia ou uma vez a cada 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, ou mais dias), ou a dose do antimetabólito é de cerca de 1.000 mg por mm² da área de superfície corporal do indivíduo (por exemplo, quando administrada duas vezes por dia).

[0091] Quando tucatinibe, o anticorpo anti-HER2, ou o antimetabólito são simultaneamente coadministrados ao indivíduo, eles podem ser administrados pela mesma rotina, ou por rotinas diferentes. Como um exemplo não limitante, tucatinibe ou o antimetabólito pode ser administrado oralmente, e o anticorpo anti-HER2 pode simultaneamente ser administrado intravenosamente, intramuscularmente, subcutaneamente, ou intraperitonealmente.

[0092] Para coadministração sequencial, tucatinibe pode ser administrado antes do anticorpo anti-HER2 ou do antimetabólito, ou *vice versa*. Em algumas modalidades, tucatinibe e o anticorpo anti-HER2 ou o antimetabólito são administrados pela mesma rotina, porém a administração de tucatinibe e do anticorpo anti-HER2 ou capecitabina são separados por alguma quantidade de tempo. Em algumas modalidades, tucatinibe e o anticorpo anti-HER2 ou o

antimetabólito são administrados por diferentes rotinas, e as administrações de tucatinibe e do anticorpo HER2 ou do antimetabólito são separadas por alguma quantidade de tempo. Como um exemplo não limitante, o tucatinibe é administrado oralmente, e o anticorpo anti-HER2 é subsequentemente administrado por outra rotina (por exemplo, intravenosamente, intramuscularmente, subcutaneamente, intratumoralmente, ou intraperitonealmente) algum tempo tempo, ou *vice versa*. Além disso, o antimetabólito pode ser administrado oralmente, antes de ou após tucatinibe ou o anticorpo anti-HER2.

[0093] Para coadministração sequential, alguém versado na técnica será capaz de facilmente determinar a quantidade apropriada de tempo entre a administração de tucatinibe e do outro agente ou agentes (isto é, o anticorpo anti-HER2 ou o antimetabólito). Em algumas modalidades, a administração de tucatinibe e do outro agente ou agentes é separada em cerca de 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 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, ou mais minutos. Em algumas modalidades, a administração de tucatinibe e do outro agente ou agentes é separada em cerca de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, ou mais horas. Em algumas modalidades, a administração de tucatinibe e do outro agente ou agentes é separada em cerca de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, ou mais dias. Em algumas modalidades, a administração de tucatinibe e do outro agente ou agentes é separada em cerca de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, ou mais semanas. Em algumas modalidades, a administração de tucatinibe e do outro agente ou agentes é separada em cerca de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, ou mais meses.

[0094] Em algumas modalidades, tucatinibe e o outro agente ou agentes (isto é, o anticorpo anti-HER2 ou o antimetabólito) são administrados 1, 2, 3, 4, 5, ou mais vezes por dia. Em algumas modalidades, tucatinibe e o outro agente ou agentes (por exemplo, o anticorpo anti-HER2 e o agente quimioterapêutico) são administrados 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou mais vezes por semana. Em algumas modalidades, tucatinibe e o outro agente ou agentes são administrados 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, ou mais vezes por mês.

[0095] Em algumas modalidades, tucatinibe e o outro agente ou agentes são administrados uma vez a cada cerca de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, ou mais dias. Em algumas modalidades, tucatinibe e o outro agente ou agentes são administrados uma vez a cada 1, 2, 3, 4, ou mais semanas. Em algumas modalidades, tucatinibe e o outro agente ou agentes são administrados uma vez a cada 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, ou mais meses.

[0096] Após o tratamento bem sucedido, pode ser desejável que o indivíduo seja submetido à terapia de manutenção para evitar a recorrência do câncer (por exemplo, câncer colorretal, câncer esofágico, câncer gástrico, colangiocarcinoma, câncer pulmonar de célula não pequena, câncer de bexiga, câncer biliar, câncer de mama, ou uma combinação dos mesmos).

[0097] A determinação de uma quantidade terapeuticamente eficaz está bem dentro da capacidade daqueles versados na técnica, especialmente à luz da descrição detalhada fornecida aqui. Geralmente, uma quantidade terapeuticamente eficaz ou eficiente de uma composição (por exemplo, compreendendo uma combinação de tucatinibe e o outro agente ou agentes) é determinada administrando primeiro uma baixa dose ou pequena quantidade da composição, e em seguida incrementalmente aumentando a dose ou dosagens

administradas, até um efeito desejado ser observado no indivíduo tratado com o mínimo de efeitos colaterais tóxicos ou nenhum.

[0098] Administração única ou múltiplas administrações de uma composição (por exemplo, compreendendo uma combinação de tucatinibe e do outro agente ou agentes) são administrados dependendo da dosagem e frequência, como requerido e tolerado pelo paciente. Em qualquer evento, a composição deve fornecer uma quantidade suficiente da composição para eficazmente tratar o paciente. Geralmente, a dose é suficiente para impedir, tratar ou melhorar efeitos, sintomas ou sinais de doença sem produção de toxicidade inaceitável para o paciente.

[0099] Em algumas modalidades, o tratamento do indivíduo compreende inibir o crescimento da célula cancerígena (por exemplo, câncer colorretal, câncer esofágico, câncer gástrico, colangiocarcinoma, câncer pulmonar de célula não pequena, câncer de bexiga, câncer biliar, câncer de mama, ou uma combinação dos mesmos), inibição de proliferação de célula cancerígena, inibição de migração de célula cancerígena, inibição de invasão de célula cancerígena, diminuição ou eliminação de um ou mais sinais ou sintomas de câncer, redução do tamanho (por exemplo, volume) do tumor de câncer, redução do número de tumores de câncer, redução do número de células de câncer, indução de necrose de célula de câncer, piroptose, oncose, apoptose, autofagia, ou outra morte celular, aumento do tempo de sobrevivência do indivíduo, ou realce dos efeitos terapêuticos de outro fármaco ou terapia. Em casos particulares, o indivíduo não tem câncer.

[00100] O tamanho do tumor (por exemplo, volume) pode ser medido usando técnicas incluindo, porém não limitadas a, imageamento de raio X, tomografia computadorizada (TC) com ou sem contraste, ressonância magnética (MRI) sem contraste, tomografia por

emissão de pósitrons (PET), ultrassom e combinações das mesmas. Em algumas modalidades, a presença ou o tamanho das metástases tumorais (por exemplo, dentro do peito, abdômen, pelve ou cérebro) são medidos. Os locais de tumor também podem ser monitorados usando métodos tais como fotografia (por exemplo, fotografia de pele), biópsia, imageamento ósseo, laparoscopia e endoscopia.

[00101] Em algumas modalidades, o tratamento do indivíduo resulta em um índice de inibição de crescimento de tumor que está entre cerca de 10% e 70% (por exemplo, cerca de 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65% ou 70%). Preferivelmente, o tratamento do indivíduo resulta em um índice de TGI que é pelo menos cerca de 70% (por exemplo, cerca de 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% ou 100%). Mais preferivelmente, o tratamento do indivíduo resulta em um índice de TGI que é pelo menos cerca de 85% (por exemplo, cerca de 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%). Even mais preferivelmente, o tratamento do indivíduo resulta em um índice de TGI que é pelo menos cerca de 95% (por exemplo, cerca de 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%). Mais preferivelmente, o tratamento do indivíduo resulta em um índice de TGI que é de cerca de 100% ou mais (por exemplo, cerca de 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% ou mais).

[00102] Em modalidades particulares, o tratamento do indivíduo resulta em um índice de TGI que é maior do que o índice de TGI que é observado quando tucatinibe e o outro agente ou agentes são usados sozinhos. Em alguns casos, o tratamento do indivíduo resulta em um

índice de TGI que é maior do que o índice de TGI que é observado quando tucatinibe é usado sozinho. Em outros casos, o tratamento do indivíduo resulta em um índice de TGI que é maior do que o índice de TGI que é observado quando um anticorpo anti-HER2 é usado sozinho. Em algumas modalidades, o tratamento do indivíduo resulta em um índice de TGI que é maior do que o índice de TGI que é observado quando um agente quimioterapêutico (por exemplo, um antimetabólito, tal como capectabina) é usado sozinho. Em algumas modalidades, o tratamento do indivíduo resulta em um índice de TGI que é pelo menos cerca de 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% ou 80% maior do que o índice de TGI que é observado quando tucatinibe, um anticorpo anti-HER2, ou um agente quimioterapêutico é usado sozinho.

[00103] Em algumas modalidades, a combinação do anticorpo anti-HER2, tucatinibe, e do agente quimioterapêutico (por exemplo, um antimetabólito, tal como capectabina) é sinérgica. Em modalidades particulares, com respeito à combinação sinérgica, o tratamento do indivíduo resulta em um índice de TGI que é maior do que o índice de TGI que seria esperado se a combinação de tucatinibe, um anticorpo anti-HER2, e do agente quimioterapêutico produzisse um efeito aditivo. Em alguns casos, o índice de TGI observado quando uma combinação do anticorpo anti-HER2, tucatinibe, e do agente quimioterapêutico é administrada é pelo menos cerca de 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% ou 80% maior do que o índice de TGI que seria esperado se a combinação de tucatinibe, um anticorpo anti-HER2, e do antimetabólito produzisse um efeito aditivo.

[00104] Em algumas modalidades, o estado de HER2 de uma amostra celular é determinado. A determinação pode ser feita antes do tratamento (isto é, a administração de tucatinibe, um anticorpo anti-HER2, e um agente quimioterapêutico) iniciar, durante o tratamento, ou após o tratamento ter sido concluído. Em alguns casos, a determinação do estado de HER2 resulta em uma decisão para mudar a terapia (por exemplo, mudar para um anticorpo anti-HER2 diferente, adicionar outro anticorpo anti-HER2 ao regime de tratamento, descontinuar o uso de um anticorpo anti-HER2, tucatinibe, ou um agente quimioterapêutico, descontinuar a terapia completamente, ou mudar de outro método de tratamento para um método da presente invenção).

[00105] Em algumas modalidades, a célula de amostra é determinada estar superexpressando ou não superexpressando HER2. Em modalidades particulares, a célula é determinada ser HER2 3+, HER2 2+, HER2 1+, ou HER2 0 (isto é, HER é não superexpresso).

[00106] Em algumas modalidades, a célula de amostra é uma célula cancerígena. Em alguns casos, a célula de amostra é obtida de um indivíduo que tem câncer. A célula de amostra pode ser obtida como uma amostra de biopsia, por ressecção cirúrgica, ou como uma aspiração com agulha fina (FNA). Em algumas modalidades, a célula de amostra é uma célula tumoral circulante (CTC).

[00107] A expressão de HER2 pode ser comparada a uma célula de referência. Em algumas modalidades, a célula de referência é uma célula não cancerígena obtida do mesmo indivíduo como a célula de amostra. Em algumas modalidades, a célula de referência é uma célula não cancerígena obtida de um indivíduo ou população de indivíduos diferentes. Em algumas modalidades, a medição da expressão de HER2 compreende, por exemplo, determinação do

número ou amplificação de cópia de gene *HER2*, sequenciamento de ácido nucleico (por exemplo, sequenciamento de DNA genômico ou cDNA), medição da expressão de mRNA, medição da abundância de proteína, ou uma combinação dos mesmos. Métodos de teste de *HER2* incluem imuno-histoquímica (IHC), fluorescência de hibridização *in situ* (FISH), hibridização cromogênica *in situ* (CISH), ELISAs, e quantificação de RNA (por exemplo, de expressão de *HER2*) usando técnicas tais como RT-PCR e análise de microarranjo.

[00108] Em algumas modalidades, a célula de amostra é determinada ser *HER2* positivo quando *HER2* é expresso em um nível maior na célula de amostra comparada a uma célula de referência. Em algumas modalidades, a célula é determinada ser *HER2* positivo quando *HER2* é superexpresso pelo menos cerca de 1,5 vezes (por exemplo, cerca de 1,5 vezes, duas vezes, 2,5 vezes, 3 vezes, 3,5 vezes, 4 vezes, 4,5 vezes, 5 vezes, 5,5 vezes, 6 vezes, 6,5 vezes, 7 vezes, 7,5 vezes, 8 vezes, 8,5 vezes, 9 vezes, 9,5 vezes, 10 vezes, 11 vezes, 12 vezes, 13 vezes, 14 vezes, 15 vezes, 16 vezes, 17 vezes, 18 vezes, 19 vezes, 20 vezes, 25 vezes, 30 vezes, 35 vezes, 40 vezes, 45 vezes, 50 vezes, 55 vezes, 60 vezes, 65 vezes, 70 vezes, 75 vezes, 80 vezes, 85 vezes, 90 vezes, 95 vezes, 100 vezes, ou mais) em comparação com uma célula de referência. Em modalidades particulares, a célula é determinada ser *HER2* positivo quando *HER2* é superexpresso pelo menos cerca de 1,5 vezes em comparação com a célula de referência.

[00109] Em algumas modalidades, a célula de amostra é determinada ser *HER2* positivo quando a relação de sinal de FISH ou CISH é maior do que 2. Em algumas modalidades, a célula de amostra é determinada ser *HER2* positivo quando o número de cópia de gene *HER2* é maior do que 6.

[00110] Em algumas modalidades, os fenótipos de um ou mais

genes são determinados em uma célula de amostra. Em alguns casos, os genótipos ou sequências de *KRAS*, *NRAS*, ou *BRAF* são determinados. Um gene inteiro ou apenas parte de um gene pode ser genotipada. Em casos particulares, apenas os exons são genotipados. A genotipagem pode ser feita antes do tratamento (isto é, a administração de tucatinibe, um anticorpo anti-HER2, ou um agente quimioterapêutico) iniciar, durante um programa de tratamento, ou após o tratamento ter sido concluído. Em alguns casos, a genotipagem resulta em uma decisão em mudar a terapia (por exemplo, mudar para um diferente anticorpo anti-HER2, adicionar outro anticorpo anti-HER2 ao regime de tratamento, descontinuar o uso de um anticorpo anti-HER2, tucatinibe, ou um agente quimioterapêutico, descontinuar a terapia completamente, ou mudar de outro método de tratamento para um método da presente invenção).

[00111] Em algumas modalidades, o tratamento é administrado quando o câncer compreende uma célula que tem um genótipo *KRAS* do tipo selvagem. Em alguns casos, o câncer compreende uma célula que tem um genótipo do tipo selvagem no exón 2 de *KRAS*. Em casos particulares, o câncer compreende uma célula que tem um genótipo do tipo selvagem no códon 12 ou códon 13 de *KRAS*. Em algumas modalidades, o tratamento é administrado quando o câncer compreende uma célula que tem um genótipo *NRAS* do tipo selvagem. Em algumas modalidades, o tratamento é administrado quando o câncer compreende uma célula que tem um genótipo *BRAF* do tipo selvagem. Em modalidades particulares, o tratamento é administrado quando o câncer compreende uma célula que tem um genótipo do tipo selvagem em uma combinação de *KRAS*, *NRAS*, ou *BRAF*. A célula de câncer pode ser obtida como uma amostra de biópsia, por ressecção cirúrgica ou aspiração com agulha fina (FNA). Em algumas modalidades, a célula de câncer é uma célula de tumor circulante (CTC).

[00112] Em alguns aspectos, a presente invenção estabelece um método para o tratamento ou melhora dos efeitos de um câncer HER2 positivo em um indivíduo, o método compreendendo: administrar uma terapia de combinação compreendendo um anticorpo anti-HER2 em combinação com e tucatinibe e um antimetabólito, desse modo tratando o câncer HER2 positivo.

[00113] Em alguns aspectos, a terapia de combinação também compreende um agente quimioterapêutico. Em alguns aspectos, o agente quimioterapêutico é um antimetabólito. Em alguns aspectos, o antimetabólito é um membro selecionado de capecitabina, carmofur, doxidluridina, fluorouracila, tegafur, e uma combinação dos mesmos. Em alguns aspectos, o antimetabólito é capecitabina.

[00114] Em alguns aspectos, o câncer é selecionado de câncer colorretal, câncer esofágico, câncer gástrico, colangiocarcinoma, câncer pulmonar de célula não pequena, câncer de bexiga, câncer biliar, câncer de mama, e uma combinação dos mesmos. Em alguns aspectos, o câncer é um câncer não ressecável, localmente avançado ou um câncer metastático. Em alguns aspectos, o câncer é câncer de mama.

[00115] Em alguns aspectos, o antimetabólito é um membro selecionado de capecitabina, carmofur, doxidluridina, fluorouracila, tegafur, e uma combinação dos mesmos, em que o indivíduo teve antes do tratamento com trastuzumabe, pertuzumabe, e T-DM1. Em alguns aspectos, o antimetabólito é capecitabina.

[00116] Em alguns aspectos, o anticorpo anti-HER2 é um membro selecionado de trastuzumabe, pertuzumabe, ado-trastuzumabe entansina, margetuximabe, e uma combinação dos mesmos. Em alguns aspectos, o anticorpo anti-HER2 é trastuzumabe. Em alguns aspectos, o anticorpo anti-HER2 é uma combinação de trastuzumabe e pertuzumabe.

[00117] Em alguns aspectos, em que a administração do anticorpo anti-HER2 é antes, durante ou após a administração de tucatinibe.

[00118] Em alguns aspectos, o câncer inclui uma célula que tem um genótipo KRAS no exón 2 do tipo selvagem. Em alguns aspectos, o câncer inclui uma célula que tem a um genótipo NRAS do tipo selvagem. Em alguns aspectos, o câncer inclui uma célula que tem um genótipo BRAF do tipo selvagem.

[00119] Em alguns aspectos, o indivíduo tem um câncer que é reincidente ou refratário a um padrão de cuidados (por exemplo, um padrão de cuidado que inclui cetuximabe ou panitumumabe).

[00120] Em alguns aspectos, o tratamento do indivíduo resulta em um índice de inibição de crescimento de tumor (TGI) de pelo menos cerca de 85%. Em alguns aspectos, o tratamento do indivíduo resulta em um índice de TGI de cerca de 100%.

[00121] Em alguns aspectos, a combinação do anticorpo anti-HER2 e tucatinibe é sinérgica. Em alguns aspectos, o tratamento do indivíduo resulta em um índice de TGI que é maior do que o índice de TGI observado quando usando um anticorpo anti-HER2 ou tucatinibe sozinho.

[00122] Em alguns aspectos, uma dose de tucatinibe é de cerca de 3 a 7 mg por kg do peso corporal do indivíduo duas vezes por dia. Em alguns aspectos, uma dose de tucatinibe é de cerca de 300 mg duas vezes por dia.

[00123] Em alguns aspectos, uma dose do anticorpo anti-HER2 é de cerca de 6 mg a 8 mg por kg do peso corporal do indivíduo uma vez a cada três semanas. Em alguns aspectos, uma dose do anticorpo anti-HER2 é de cerca de 600 mg uma vez a cada três semanas.

[00124] Em alguns aspectos, o tucatinibe ou o anticorpo anti-HER2 é administrado oralmente, intravenosamente, ou subcutaneamente (por exemplo, oralmente).

[00125] Em alguns aspectos, o antimetabólito é administrado oralmente.

[00126] Em alguns aspectos, uma dose do antimetabólito (por exemplo, capecitabina) é de cerca de 1.000 mg por m² da área de superfície corporal do indivíduo duas vezes por dia.

[00127] Em alguns aspectos, o anticorpo anti-HER2 é administrado intravenosamente ou subcutaneamente.

[00128] Em alguns aspectos, um ou mais efeitos terapêuticos no indivíduo são melhorados após a administração da terapia de combinação com relação a uma linha de base. Em alguns aspectos, um ou mais efeitos terapêuticos são selecionados do grupo que consiste em: tamanho de um tumor derivado do câncer, taxa de resposta objetiva, duração de resposta, tempo para resposta, sobrevivência livre de progressão, e sobrevivência global.

[00129] Em alguns aspectos, o tamanho de um tumor derivado do câncer é reduzido em pelo menos cerca de 10%. Em alguns aspectos, o tamanho do tumor é reduzido em pelo menos cerca de 15%, pelo menos cerca de 20%, pelo menos cerca de 25%, pelo menos cerca de 30%, pelo menos cerca de 35%, pelo menos cerca de 40%, pelo menos cerca de 45%, pelo menos cerca de 50%, pelo menos cerca de 60%, pelo menos cerca de 70%, ou pelo menos cerca de 80% com relação ao tamanho do tumor derivado do câncer antes da administração da terapia de combinação.

[00130] Em alguns aspectos, a taxa de resposta objetiva é de pelo menos cerca de 20%. Em alguns aspectos, a taxa de resposta objetiva é de pelo menos cerca de 25%, pelo menos cerca de 30%, pelo menos cerca de 35%, pelo menos cerca de 40%, pelo menos cerca de 45%, pelo menos cerca de 50%, pelo menos cerca de 60%, pelo menos cerca de 70%, ou pelo menos cerca de 80%.

[00131] Em alguns aspectos, o indivíduo exibe sobrevivência livre

de progressão de pelo menos cerca de 1 mês após administração da terapia de combinação. Em alguns aspectos, o indivíduo exibe pelo menos cerca de 2 meses, pelo menos cerca de 3 meses, pelo menos cerca de 4 meses, pelo menos cerca de 5 meses, pelo menos cerca de 6 meses, pelo menos cerca de 7 meses, pelo menos cerca de 8 meses, pelo menos cerca de 9 meses, pelo menos cerca de 10 meses, pelo menos cerca de 11 meses, pelo menos cerca de 12 meses, pelo menos cerca de dezoito meses, pelo menos cerca de dois anos, pelo menos cerca de três anos, pelo menos cerca de quatro anos, ou pelo menos cerca de cinco anos após administração da terapia de combinação.

[00132] Em alguns aspectos, o indivíduo exibe sobrevivência global de pelo menos cerca de 1 mês após administração da terapia de combinação. Em alguns aspectos, o indivíduo exibe pelo menos cerca de 2 meses, pelo menos cerca de 3 meses, pelo menos cerca de 4 meses, pelo menos cerca de 5 meses, pelo menos cerca de 6 meses, pelo menos cerca de 7 meses, pelo menos cerca de 8 meses, pelo menos cerca de 9 meses, pelo menos cerca de 10 meses, pelo menos cerca de 11 meses, pelo menos cerca de 12 meses, pelo menos cerca de dezoito meses, pelo menos cerca de dois anos, pelo menos cerca de três anos, pelo menos cerca de quatro anos, ou pelo menos cerca de cinco anos após administração da terapia de combinação.

[00133] Em alguns aspectos, a duração de resposta ao conjugado de anticorpo-fármaco é pelo menos cerca de 1 mês após administração da terapia de combinação. Em alguns aspectos, a duração de resposta é pelo menos cerca de 2 meses, pelo menos cerca de 3 meses, pelo menos cerca de 4 meses, pelo menos cerca de 5 meses, pelo menos cerca de 6 meses, pelo menos cerca de 7 meses, pelo menos cerca de 8 meses, pelo menos cerca de 9 meses, pelo menos cerca de 10 meses, pelo menos cerca de 11 meses, pelo

menos cerca de 12 meses, pelo menos cerca de dezoito meses, pelo menos cerca de dois anos, pelo menos cerca de três anos, pelo menos cerca de quatro anos, ou pelo menos cerca de cinco anos após administração da terapia de combinação.

[00134] Em alguns aspectos, o indivíduo tem um ou mais eventos adversos e é também administrado um agente terapêutico adicional para eliminar ou reduzir a gravidade de um ou mais eventos adversos.

[00135] Em alguns aspectos, o indivíduo está em risco de desenvolver um ou mais eventos adversos e é também administrado um agente terapêutico adicional para prevenir ou reduzir a gravidade de um ou mais eventos adversos.

[00136] Em alguns aspectos, o um ou mais eventos adversos é um evento adverso de grau 2 ou maior. Em alguns aspectos, o um ou mais eventos adversos é um evento adverso de grau 3 ou maior. Em alguns aspectos, o um ou mais eventos adversos é um evento adverso grave.

[00137] Em alguns aspectos, o indivíduo é um humano.

[00138] Em alguns aspectos, a presente invenção fornece um método para o tratamento de um câncer HER2 positivo em um indivíduo que exibiu um evento adverso após início do tratamento com uma terapia de combinação compreendendo um anticorpo anti-HER2 e tucatinibe em um nível de dosagem inicial, compreendendo administrar ao indivíduo a terapia de combinação em um nível de dosagem reduzida.

[00139] Em alguns aspectos, a terapia de combinação também inclui um agente quimioterapêutico. Em alguns aspectos, o agente quimioterapêutico é um antimetabólito. Em alguns aspectos, o antimetabólito é um membro selecionado do grupo que consiste em capecitabina, carmofur, doxidluridina, fluorouracila, tegafur, e uma combinação dos mesmos. Em alguns aspectos, o antimetabólito é capecitabina.

[00140] Em alguns aspectos, o um ou mais eventos adversos é um evento adverso de grau 2 ou maior. Em alguns aspectos, o um ou mais eventos adversos é um evento adverso de grau 3 ou maior. Em alguns aspectos, o evento adverso é hepatotoxicidade. Em alguns aspectos, o evento adverso é disfunção ventricular esquerda. Em alguns aspectos, o evento adverso é prolongamento do intervalo QTc.

[00141] Em alguns aspectos, o câncer é um câncer não ressecável, localmente avançado ou um câncer metastático. Em alguns aspectos, o câncer é câncer de mama.

[00142] Em alguns aspectos, o indivíduo teve tratamento anterior com trastuzumabe, pertuzumabe, e T-DM1.

[00143] Em alguns aspectos, o nível de dosagem inicial de tucatinibe é de cerca de 300 mg duas vezes por dia. Em alguns aspectos, o nível de dosagem reduzida de tucatinibe é de cerca de 250 mg duas vezes por dia. Em alguns aspectos, o nível de dosagem reduzida de tucatinibe é de cerca de 200 mg duas vezes por dia. Em alguns aspectos, o nível de dosagem reduzida de tucatinibe é de cerca de 150 mg duas vezes por dia.

Composições Farmacêuticas

[00144] Em outro aspecto, a presente invenção fornece uma composição farmacêutica compreendendo tucatinibe, um anticorpo anti-HER2, e um veículo farmaceuticamente aceitável. Em algumas modalidades, o anticorpo anti-HER2 é um membro selecionado do grupo que consiste em trastuzumabe, pertuzumabe, ado-trastuzumabe entansina, margetuximabe, e uma combinação dos mesmos. Em alguns casos, o anticorpo anti-HER2 é trastuzumabe. Em alguns casos, o anticorpo anti-HER2 é uma combinação de trastuzumabe e pertuzumabe. Em algumas modalidades, a composição farmacêutica também comprehende um agente quimioterapêutico (por exemplo, um antimetabólico, tal como capecitabina).

[00145] Em algumas modalidades, tucatinibe está presente em uma concentração entre cerca de 0,1 nM e 10 nM (por exemplo, cerca de 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 ou 10 nM). Em algumas modalidades, tucatinibe está presente em uma concentração entre cerca de 10 nM e 100 nM (por exemplo, cerca de 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 ou 100 nM). Em algumas modalidades, tucatinibe está presente em uma concentração entre cerca de 100 nM e 1.000 nM (por exemplo, cerca de 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, ou 1.000 nM). Em algumas modalidades, tucatinibe está presente em uma concentração pelo menos cerca de 1.000 nM a 10.000 nM (por exemplo, pelo menos cerca de 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, ou mais nM).

[00146] Em algumas modalidades, o anticorpo anti-HER2 está presente em uma concentração entre cerca de 0,1 nM e 10 nM (por exemplo, cerca de 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 ou 10 nM). Em algumas modalidades, o anticorpo anti-HER2 está presente em uma concentração entre cerca de 10 nM e 100 nM (por exemplo, cerca de 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 ou 100 nM). Em algumas modalidades, o anticorpo anti-HER2 está

presente em uma concentração entre cerca de 100 nM e 1.000 nM (por exemplo, cerca de 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950 ou 1.000 nM). Em algumas modalidades, o anticorpo anti-HER2 está presente em uma concentração de pelo menos cerca de 1.000 nM a 10.000 nM (por exemplo, pelo menos cerca de 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 ou mais nM).

[00147] Em algumas modalidades, o agente quimioterapêutico (por exemplo, um antimetabólito, tal como capecitabina) está presente em uma concentração entre cerca de 0,1 nM e 10 nM (por exemplo, cerca de 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 ou 10 nM). Em algumas modalidades, o antimetabólito está presente em uma concentração entre cerca de 10 nM e 100 nM (por exemplo, cerca de 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, ou 100 nM). Em algumas modalidades, o agente quimioterapêutico (por exemplo, um antimetabólito, tal como capecitabina) está presente em uma concentração entre cerca de 100 nM e 1.000 nM (por exemplo, cerca de 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950 ou 1.000 nM). Em algumas modalidades, o agente quimioterapêutico (por exemplo, um antimetabólito, tal como capecitabina) está presente em uma concentração de pelo menos

cerca de 1.000 nM a 10.000 nM (por exemplo, pelo menos cerca de 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 ou mais nM).

[00148] As composições farmacêuticas da presente invenção podem ser preparadas por qualquer um dos métodos bem conhecidos na técnica de farmácia. Veículos farmaceuticamente aceitáveis para uso com a presente invenção incluem veículos farmacêuticos padrão, tampões e excipientes, incluindo solução salina tamponada por fosfato, água e emulsões (tais como uma emulsão óleo/água ou água/óleo) e vários tipos de agentes umectantes ou adjuvantes. Veículos farmacêuticos adequados e suas formulações são descritos em Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, 19^a ed. 1995). Veículos farmacêuticos preferidos dependem da administração do agente ativo.

[00149] As composições farmacêuticas da presente invenção podem incluir uma combinação de fármacos (por exemplo, tucatinibe, um anticorpo anti-HER2, ou um agente quimioterapêutico), ou quaisquer sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, como ingredientes ativos e um veículo farmaceuticamente aceitável ou excipiente ou diluente. Uma composição farmacêutica pode opcionalmente conter outros ingredientes terapêuticos.

[00150] As composições (por exemplo, compreendendo tucatinibe,

um anticorpo anti-HER2, um agente quimioterapêutico, ou uma combinação dos mesmos) podem ser combinadas como os ingredientes ativos em mistura íntima com um veículo ou excipiente farmacêutico adequado de acordo com técnicas de composição farmacêutica convencionais. Qualquer veículo ou excipiente adequado para a forma de preparação desejada para administração é contemplado para uso com os compostos descritos aqui.

[00151] As composições farmacêuticas incluem aquelas adequadas para administração oral, tópica, parenteral, pulmonar, nasal, ou retal. A rotina de administração mais adequada em qualquer caso fornecido dependenrá, em parte, da natureza e gravidade da condição de câncer e e também opcionalmente do estado de HER2 ou estágio do câncer.

[00152] Outras composições farmacêuticas incluem aquelas adequadas para administração sistêmica (por exemplo, enteral ou parenteral). A administração sistêmica inclui administração oral, retal, sublingual, ou sublabial. A administração parenteral inclui, por exemplo, intravenosa, intramuscular, intra-arteriole, intradermal, subcutânea, intraperitoneal, intraventricular, e intracranial. Outros modos de liberação incluem, porém não estão limitados ao, uso de formulações lipossômicas, infusão intravenosa, emplastos transdérmicos, *etc.* Em modalidades particulares, as composições farmacêuticas da presente invenção podem ser administradas intratumoralmente.

[00153] Composições para administração pulmonar incluem, porém não estão limitadas à, composições de pó seco que consistem em pó de um composto descrito aqui (por exemplo, tucatinibe, um anticorpo anti-HER2, um agente quimioterapêutico, ou uma combinação dos mesmos), ou um sal dos mesmos, e o pó de um veículo ou lubrificante adequado. As composições para administração pulmonar podem ser inaladas de qualquer dispositivo inalador de pó seco adequado conhecido pela pessoa versada na técnica.

[00154] Composições para administração sistêmica incluem, porém não estão limitadas à, composições de pó seco que consistem na composição como estabelecido aqui (por exemplo, tucatinibe, um anticorpo anti-HER2, um agente quimioterapêutico, ou uma combinação dos mesmos) e o pó de um veículo ou excipiente adequado. As composições para administração sistêmica podem ser representadas por, porém não limitadas a, comprimidos, cápsulas, pílulas, xaropes, soluções e suspensões.

[00155] Em algumas modalidades, as composições (por exemplo, tucatinibe, um anticorpo anti-HER2, um agente quimioterapêutico, ou uma combinação dos mesmos) também incluem um tensoativo farmacêutico. Em algumas modalidades, as composições também incluem um crioprotetor. Em algumas modalidades, o crioprotetor é selecionado do grupo que consiste em glicose, sacarose, trehalose, lactose, glutamato de sódio, PVP, HP β CD, CD, glicerol, maltose, manitol, e sacarose.

[00156] Composições farmacêuticas ou fármacos para uso na presente invenção podem ser formuladas por técnicas padrão usando um ou mais veículos ou excipientes fisiologicamente aceitáveis. Veículos farmacêuticos adequados são descritos aqui e em Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21^a Ed., University do Sciences in Philadelphia, Lippencott Williams & Wilkins (2005).

[00157] Formulações parenterais de liberação controlada das composições (por exemplo, tucatinibe, um anticorpo anti-HER2, um agente quimioterapêutico, ou uma combinação dos mesmos) podem ser feitas como implantes, injeções oleosas ou como sistemas particulados. Para uma ampla revisão de sistemas de liberação veja Banga, A.J., THERAPEUTIC PEPTIDES AND PROTEINS: FORMULATION, PROCESSING, AND DELIVERY SYSTEMS, Technomic Publishing Company, Inc., Lancaster, PA, (1995), que é

incorporado aqui por referência. Sistemas particulados incluem microesferas, micropartículas, microcápsulas, nanocápsulas, nanoesferas e nanopartículas.

[00158] Polímeros podem ser usados para liberação controlada por íon de composições da presente invenção. Várias matrizes poliméricas degradáveis e não degradáveis para uso em liberação controlada de fármaco são conhecidas na técnica (Langer R., Accounts Chem. Res., 26:537-542 (1993)). Por exemplo, o copolímero em bloco, polaxâmero 407, existe como um líquido viscoso e móvel em baixas temperaturas, porém forma um gel semissólido em temperatura corporal. Ele foi mostrado ser um veículo eficaz para a formulação e liberação prolongada de interleucina 2 recombinante e urease (Johnston *et al.*, Pharm. Res., 9:425-434 (1992); e Pec *et al.*, J. Parent. Sci. Tech., 44(2):58 65 (1990)). Alternativamente, hidroxiapatita foi usada como um microveículo para liberação controlada de proteínas (IJntema *et al.*, Int. J. Pharm., 112:215-224 (1994)). Ainda e outros aspectos, lipossomas são usados para liberação controlada, bem como alvejamento de fármaco do fármaco encapsulado por lipídio (Betageri *et al.*, LIPOSOME DRUG DELIVERY SYSTEMS, Technomic Publishing Co., Inc., Lancaster, PA (1993)). Numerosos sistemas adicionais para liberação controlada de proteínas terapêuticas são conhecidos. Veja, por exemplo, as Patentes norte americanas nºs 5.055.303, 5.188.837, 4.235.871, 4.501.728, 4.837.028 4.957.735 e 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 e 5.534.496, cada uma das quais é incorporada aqui por referência.

[00159] Para administração oral de uma combinação de tucatinibe, ou um anticorpo anti-HER2, ou um agente quimioterapêutico, uma composição farmacêutica ou um fármaco pode adotar a forma de, por exemplo, um comprimido ou uma cápsula por método convencional

com um excipiente farmaceuticamente aceitável. A presente invenção fornece comprimidos e cápsulas de gelatina compreendendo tucatinibe, um anticorpo anti-HER2, um agente quimioterapêutico, ou uma combinação dos mesmos, ou um pó sólido seco deste fármacos, juntamente com (a) diluentes ou cargas, por exemplo, lactose, dextrose, sacarose, manitol, sorbitol, celulose (por exemplo, eti celulose, celulose microcristalina), glicina, pectina, poliacrilatos ou fosfato de hidrogênio de cálcio, sulfato de cálcio, (b) lubrificantes, por exemplo, sílica, talco, ácido esteárico, sal de magnésium ou cálcio, estearatos metálicos, dióxido de silício coloidal, óleo vegetal hidrogenado, amido de milho, benzoato de sódio, acetato de sódio ou polietilenoglicol; para comprimidos também (c) aglutinantes, por exemplo, silicato de alumínio e magnésio, pasta de amido, gelatina, tragacanto, metilcelulose, carboximetilcelulose de sódio, polivinilpirrolidona ou hidroxipropilmetylcelulose; se desejado (d) desintegrantes, por exemplo, amidos (por exemplo, amido de batata ou amido de sódio), glicolato, ágar, ácido algínico ou seu sal de sódio, ou misturas efervescentes; (e) agentes umectantes, por exemplo, lauril sulfato de sódio, ou (f) absorventes, corantes, aromatizantes e adoçantes.

[00160] Os comprimidos podem ser revestidos por película ou revestidos entéricos de acordo com os métodos conhecidos na técnica. Preparações líquidas para administração oral podem adotar a forma de, por exemplo, soluções, xaropes ou soluções, ou elas podem ser apresentadas como um produto seco para constituição com água ou outro veículo adequado antes do uso. Tais preparações líquidas podem ser preparadas por métodos convencionais com aditivos farmaceuticamente aceitáveis, por exemplo, agentes de suspensão, por exemplo, xarope de sorbitol, derivados de celulose, ou gorduras comíveis hidrogenadas; agentes emulsificantes, por exemplo, lecitina ou acácia; veículos não aquosos, por exemplo, óleo de amendôas,

ésteres oleosos, álcool etílico, ou óleos vegetais fracionadoss; e conservantes, por exemplo, metil ou propil-p-hidroxibenzoatos ou ácido sórbio. As preparações podem também conter sais de tampão, aromatizante, corantes ou agentes adoçantes, como apropriado. Se desejado, preparações para administração oral podem ser adequadamente formuladas para fornecer uma liberação controlada do(s) composto(s) ativo(s).

[00161] Formulações típicas para administração tópica de tucatinibe, um anticorpo anti-HER2, um agente quimioterapêutico, ou uma combinação dos mesmos incluem cremes, ungamentos, *sprays*, loções, e emplastos. A composição farmacêutica pode, entretanto, ser formulada para qualquer tipo de administração, por exemplo, injeção intradérmica, subdérmica, intravenosa, intramuscular, subcutânea, intranasal, intracerebral, intratraqueal, intra-arterial, intraperitoneal, intravesical, intrapleural, intracoronária ou intratumoral, com uma seringa ou outros dispositivos. A formulação para administração por inalação (por exemplo, aerossol), ou para administração oral ou retal é também contemplada.

[00162] Formulações adequadas para aplicação transdérmica incluem uma quantidade eficaz de um ou mais compostos descritos aqui, opcionalmente com um veículo. Veículos preferidos incluem solventes farmacologicamente aceitáveis absorvíveis para auxiliar a passagem através da pele do hospedeiro. Por exemplo, dispositivos transdérmicos estão na forma de uma bandagem compreendendo um membro de suporte, um reservatório que contém o composto opcionalmente com veículos, opcionalmente uma barreira de controle de taxa e para liberar o composto para a pele do hospedeiro em uma taxa controlada e predeterminada durante um período prolongado de tempo, e meios para prender o dispositivo na pele. As formulações transdérmicas de matriz também podem ser usadas.

[00163] As composições e formulações estabelecidas aqui (por exemplo, tucatinibe, um anticorpo anti-HER2, um agente quimioterapêutico, ou uma combinação dos mesmos) podem ser formuladas para administração parenteral por injeção, por exemplo, por injeção em bolus ou infusão contínua. As formulações para injeção podem ser apresentadas na forma de dosagem unitária, por exemplo, em ampolas ou em recipientes de doses múltiplas, com um conservante adicionado. Composições injetáveis são preferencialmente soluções ou suspensões isotônicas aquosas, e supositórios são preferencialmente preparados a partir de emulsões ou suspensões gordurosas. As composições podem ser esterilizadas ou conter adjuvantes, tais como conservantes, estabilizadores, umectantes ou emulsificantes, promotores de soluções, sais para regular a pressão osmótica ou tampões. Alternativamente, o(s) ingrediente(s) ativo(s) pode estar em pó para constituição com um veículo selecionado, por exemplo, água estéril livre de pirogênio, antes do uso. Além disso, eles também podem conter outras substâncias terapeuticamente valiosas. As composições são preparadas de acordo com métodos convencionais de mistura, granulação ou revestimento, respectivamente.

[00164] Para administração por inalação, as composições (por exemplo, compreendendo tucatinibe, um anticorpo anti-HER2, um agente quimioterapêutico, ou uma combinação dos mesmos) podem ser convenientemente liberadas na forma de uma apresentação em spray de aerossol de embalagens pressurizadas ou um nebulizador, com o uso de um propelente adequado, por exemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono, ou outro gás adequado. No caso de um aerossol pressurizado, a unidade de dosagem pode ser determinada fornecendo uma válvula para liberar uma quantidade medida. Cápsulas ou cartuchos de, por exemplo, gelatina para uso em um

inalador ou insuflador podem ser formulados contendo uma mistura de pó do(s) composto(s) e uma base de pó adequada, por exemplo, lactose ou amido.

[00165] As composições (por exemplo, compreendendo tucatinib, um anticorpo anti-HER2, um agente quimioterapêutico ou uma combinação dos mesmos) também podem ser formuladas em composições retais, por exemplo, supositórios ou enemas de retenção, por exemplo, contendo bases de supositórios convencionais, por exemplo, manteiga de cacau ou outros glicéridos.

[00166] Além disso, o(s) ingrediente(s) ativo(s) pode(m) ser formulado(s) como preparação de depósito. Estas formulações de longa duração podem ser administradas por implante (por exemplo, por via subcutânea ou intramuscular) ou por injeção intramuscular. Assim, por exemplo, um ou mais dos compostos aqui descritos podem ser formulados com materiais poliméricos ou hidrofóbicos adequados (por exemplo, como uma emulsão em um óleo aceitável) ou resinas de permuta iônica, ou como derivados moderadamente solúveis, por exemplo, como um sal moderadamente solúvel.

[00167] Em alguns aspectos, a presente invenção apresenta uma composição farmacêutica composta por um anticorpo anti-HER2, tucatinibe, um agente quimioterápico (por exemplo, um antimetabolito) e um veículo farmaceuticamente aceitável.

[00168] Em alguns aspectos, o anticorpo anti-HER2 é um membro selecionado do grupo constituído por trastuzumabe, pertuzumabe, ado-trastuzumabe entansina, margetuximabe e uma combinação destes. Em alguns aspectos, o anticorpo anti-HER2 é o trastuzumabe. Em alguns aspectos, o anticorpo anti-HER2 é uma combinação de trastuzumabe e pertuzumabe.

[00169] Em alguns aspectos, o agente quimioterápico é a capecitabina.

C. Kits

[00170] Em outro aspecto, a presente invenção fornece um *kit* para tratar ou melhorar os efeitos do câncer em um indivíduo, o *kit* contendo uma composição farmacêutica da presente invenção (por exemplo, uma composição farmacêutica compreendendo uma combinação de tucatinibe, um anticorpo anti-HER2 ou um agente quimioterápico). Em algumas modalidades, o anticorpo anti-HER2 é trastuzumabe, pertuzumabe, ado-trastuzumabe entansina, margetuximab ou uma combinação dos mesmos. Em alguns casos, o anticorpo anti-HER2 é o trastuzumabe. Em alguns casos, o anticorpo anti-HER2 é uma combinação de trastuzumabe e pertuzumabe.

[00171] Os *kits* são adequados para tratar ou melhorar os efeitos de qualquer número de cânceres, particularmente cânceres HER2 positivos ou metastáticos. Em algumas modalidades, o tipo de câncer que é tratado ou melhorado é selecionado do grupo que consiste em câncer colorretal, câncer gástrico, câncer de pulmão (por exemplo, câncer de pulmão de células não pequenas (NSCLC)), câncer biliar (por exemplo, colangiocarcinoma, câncer de vesícula biliar), câncer de bexiga, câncer esofágico, melanoma, câncer de ovário, câncer de fígado, câncer de próstata, câncer de pâncreas, câncer de intestino delgado, câncer de cabeça e pescoço, câncer uterino, câncer de mama e câncer cervical. Em alguns casos, os *kits* são adequados para tratar cânceres de tipo primário desconhecido, especialmente se forem HER2 positivo. Em modalidades particulares, o câncer que é tratado ou melhorado é selecionado do grupo que consiste em câncer colorretal, câncer do esôfago, câncer gástrico, colangiocarcinoma, câncer de pulmão de células não pequenas, câncer de bexiga e câncer biliar. Em algumas modalidades, o câncer é um câncer avançado. Em algumas modalidades, o câncer é um câncer resistente a fármacos. Em alguns casos, o câncer é um câncer multirresistente.

Em algumas modalidades, o câncer é um câncer irressecável, localmente avançado. Em algumas modalidades, o câncer é um câncer metastático.

[00172] Materiais e reagentes para realizar os vários métodos da presente invenção podem ser fornecidos em *kits* para facilitar a realização dos métodos. Como usado aqui, o termo "kit" inclui uma combinação de artigos que facilita um processo, ensaio, análise ou manipulação. Em particular, os *kits* da presente invenção encontram utilidade em uma ampla faixa de aplicações, incluindo, por exemplo, diagnóstico, prognóstico, terapia e similares.

[00173] Os *kits* podem conter reagentes químicos e outros componentes. Além disso, os *kits* da presente invenção podem incluir, sem limitação, instruções ao usuário do *kit*, aparatos e reagentes para administrar combinações de anticorpos tucatinibe, anti-HER2, antimetabólicos ou composições farmacêuticas dos mesmos, tubos de amostra, suportes, bandejas, *racks*, pratos, placas, soluções, tampões ou outros reagentes químicos. Em algumas modalidades, os *kits* contêm instruções, aparatos ou reagentes para determinar o genótipo de um gene (por exemplo, KRAS, NRAS, BRAF) ou a expressão de HER2 em uma amostra. Os *kits* da presente invenção podem também ser embalados para um armazenamento conveniente e um transporte seguro, por exemplo, em uma caixa com tampa.

[00174] Em alguns aspectos, a presente invenção apresenta um *kit* para tratar ou melhorar os efeitos de um câncer HER2 positivo em um indivíduo, o *kit* que compreende a composição farmacêutica conforme descrito aqui. Em alguns aspectos, o *kit* também contém instruções de uso. Em alguns aspectos, o *kit* também inclui um ou mais reagentes.

IV. Exemplos

[00175] A presente invenção será descrita em maiores detalhes por meio de exemplos específicos. Os exemplos a seguir são fornecidos

apenas para propósitos ilustrativos e não se destinam a limitar a invenção de forma alguma. Aqueles versados na técnica reconhecerão facilmente uma variedade de parâmetros não críticos que podem ser alterados ou modificados para produzir essencialmente os mesmos resultados.

[00176] Os exemplos apresentados aqui demonstram que o tucatinibe e o trastuzumabe foram eficazes em inibir o crescimento tumoral em vários modelos de xenoenxerto derivados de pacientes (PDX). Em particular, tucatinibe e trastuzumabe foram eficazes no tratamento de tumores que foram derivados de cânceres HER2 positivo incluindo câncer colorretal (CCR), câncer de esôfago, câncer gástrico, colangiocarcinoma e câncer de pulmão de células não pequenas (NSCLC). Além disso, uma combinação de tucatinibe e trastuzumabe foi mais eficaz na inibição do crescimento tumoral do que qualquer fármaco sozinho. Em diversos tumores, um efeito sinérgico surpreendente foi observado quando os dois fármacos foram usados em combinação.

Exemplo 1: Combinação de tucatinibe e trastuzumabe em modelos de PDX de câncer colorretal

[00177] Neste exemplo, a eficácia do tucatinibe e do trastuzumabe foi avaliada nos modelos PDX de CCR HER2 positivo. Os camundongos foram inoculados subcutaneamente com células CTG-0121, CTG-0784, ou CTG-0383, e posteriormente tratados com tucatinibe, trastuzumabe, ou uma combinação dos dois fármacos (n = 10 por grupo). O tucatinibe foi administrado oralmente em uma dose de 50 mg/kg duas vezes por dia durante 28 dias (dias de estudo 0 a 27). O trastuzumabe foi administrado intraperitonealmente em uma dose de 20 mg/kg a cada três dias. Nove doses de trastuzumabe foram administradas, iniciando-se no dia 0 do estudo. Um grupo de veículo sozinho foi incluído como controle negativo.

[00178] Como mostrado nas Figuras 3A-3C, tanto o tucatinibe quanto o trastuzumabe inibiram o crescimento tumoral em todos os três modelos de PDX de CCR. Além disso, quando uma combinação dos dois fármacos foi administrada, a inibição do crescimento tumoral foi mais pronunciada do que quando qualquer um dos fármacos foi usado individualmente. No modelo CTG-0121, tucatinibe, trastuzumabe e uma combinação dos dois fármacos produziram índices de inibição do crescimento tumoral (TGI) de 104%, 109% e 124%, respectivamente, no 29º dia de estudo (Tabela 1). No modelo CTG-0784, tucatinibe, trastuzumabe e uma combinação dos dois fármacos produziram índices de TGI de 50%, 36% e 103%, respectivamente, no 29º dia de estudo. No modelo CTG-0383, tucatinibe, trastuzumabe e uma combinação dos dois fármacos produziram índices de TGI de 117%, 80% e 137%, respectivamente, no 29º dia de estudo. Surpreendentemente, um efeito sinérgico foi observado quando uma combinação dos dois fármacos foi administrada em todos os três modelos. De importância, a atividade de uma combinação de tucatinibe e trastuzumabe em cada modelo de PDX de CCR HER2 positivo foi comparável à atividade observada em um modelo de câncer de mama HER2 positivo (BT-474).

Exemplo 2: Combinação de tucatinibe e trastuzumabe em modelos de PDX de câncer de esôfago

[00179] Neste exemplo, a eficácia do tucatinibe e do trastuzumabe foi avaliada em modelos de PDX de câncer esofágico HER2 positivo. Os camundongos foram inoculados subcutaneamente com células CTG-0137 ou CTG-0138, e posteriormente tratados com tucatinibe, trastuzumabe, ou uma combinação dos dois fármacos ($n = 10$ por grupo). O tucatinibe foi administrado oralmente em uma dose de 50 mg/kg duas vezes por dia durante 28 dias (dias de estudo 0 a 27). O trastuzumabe foi administrado intraperitonealmente em uma dose de

20 mg/kg a cada três dias. Nove doses de trastuzumabe foram administradas, iniciando-se no dia 0 do estudo. Um grupo de veículo sozinho foi incluído como controle negativo.

[00180] No modelo CTG-0137, tanto o tucatinibe quanto o trastuzumabe inibiram o crescimento tumoral, exibindo índices de TGI no dia 15 do estudo de 49% e 55%, respectivamente (FIG. 4A e Tabela 1). Além disso, um efeito sinérgico foi observado quando uma combinação dos dois fármacos foi administrada, produzindo um índice de TGI de 85%.

[00181] No modelo CTG-0138, o tucatinibe inibiu o crescimento tumoral quando administrado como um único agente, produzindo um índice TGI de 69% no 30º dia de estudo (FIG. 4B). No entanto, um efeito sinérgico foi observado quando tucatinibe e trastuzumabe foram administrados em combinação, produzindo um índice TGI de 120% (Tabela 1).

Exemplo 3: Combinação de tucatinibe e trastuzumabe em modelos de PDX de câncer gástrico

[00182] Neste exemplo, a eficácia do tucatinibe e do trastuzumabe foi avaliada em modelos de PDX de câncer gástrico HER2 positivo. Os camundongos foram inoculados subcutaneamente com células GXA 3038, GXA 3039, ou GXA 3054, e posteriormente tratados com tucatinibe, trastuzumabe, ou uma combinação dos dois fármacos ($n = 10$ por grupo). O tucatinibe foi administrado oralmente em uma dose de 50 mg/kg duas vezes por dia durante 28 dias (dias de estudo 0-27). O trastuzumabe foi administrado intraperitonealmente em uma dose de 20 mg/kg a cada três dias. Nove doses de trastuzumabe foram administradas, iniciando-se no dia 0 do estudo. Um grupo de veículo sozinho foi incluído como controle negativo.

[00183] Como mostrado nas Figuras 5A-5C, tanto o tucatinibe quanto o trastuzumabe inibiram o crescimento tumoral em todos os

três modelos de PDX de câncer gástrico. Além disso, quando uma combinação dos dois fármacos foi administrada, a inibição do crescimento tumoral foi mais pronunciada do que quando qualquer um dos fármacos foi usado sozinho. No modelo GXA-3038, tucatinibe, trastuzumabe e uma combinação dos dois fármacos produziram índices de TGI de 110%, 50% e 116%, respectivamente, no 28º dia de estudo (Tabela 1). No modelo GXA-3039, tucatinibe, trastuzumabe e uma combinação dos dois fármacos produziram índices de TGI de 48%, 38% e 103%, respectivamente, no 29º dia de estudo. No modelo GXA-3054, tucatinibe, trastuzumabe e uma combinação dos dois fármacos produziram índices de TGI de 65%, 93% e 136%, respectivamente, no 17º dia de estudo. Surpreendentemente, um efeito sinérgico foi observado quando uma combinação dos dois fármacos foi administrada em todos os três modelos.

Exemplo 4: Combinação de tucatinibe e trastuzumabe em um modelo de PDX de colangiocarcinoma

[00184] Neste exemplo, a eficácia do tucatinibe e do trastuzumabe foi avaliada em um modelo de PDX de colangiocarcinoma HER2 positivo. Os camundongos foram inoculados subcutaneamente com células CTG-0927 e posteriormente tratados com tucatinibe, trastuzumabe, ou uma combinação dos dois fármacos ($n = 10$ por grupo). O tucatinibe foi administrado oralmente em uma dose de 50 mg/kg duas vezes por dia durante 28 dias (dias de estudo 0 a 27). O trastuzumabe foi administrado intraperitonealmente em uma dose de 20 mg/kg a cada três dias. Nove doses de trastuzumabe foram administradas, iniciando-se no dia 0 do estudo. Um grupo de veículo sozinho foi incluído como controle negativo.

[00185] Como mostrado na Figura 6 e Tabela 1, tanto o tucatinibe quanto o trastuzumabe inibiram o crescimento tumoral. Além disso, quando uma combinação dos dois fármacos foi administrada, a

inibição do crescimento tumoral foi mais pronunciada do que quando qualquer um dos fármacos foi usado sozinho. No 28º dia de estudo, os índices de TGI para os grupos tucatinibe, trastuzumabe e terapia combinada foram de 48%, 63% e 86%, respectivamente.

Exemplo 5: Combinação de tucatinibe e trastuzumabe em modelos de NSCLC

[00186] Neste exemplo, a eficácia do tucatinibe e do trastuzumabe foi avaliada em dois modelos diferentes de CPNPC positiva HER2. Para esses dois estudos, foram usadas células Calu-3 e NCI-H2170, ambas expressando altos níveis de HER2, com amplificação gênica comparável à das células de câncer de mama BT-474, e que demonstraram anteriormente boas respostas ao tucatinibe *in vitro*.

[00187] Os camundongos foram inoculados subcutaneamente com células de Calu-3 ou NCI-H2170 e posteriormente tratados com tucatinibe, trastuzumabe, ou uma combinação dos dois fármacos (n = 10 por grupo). Para o estudo Calu-3, o tucatinibe foi administrado oralmente em uma dose de 50 mg/kg duas vezes por dia durante 21 dias, começando no sétimo dia de estudo. O trastuzumabe foi administrado intraperitonealmente em uma dose de 20 mg/kg uma vez a cada três dias, iniciando-se no sétimo dia de estudo. Sete doses de trastuzumabe foram administradas. Um grupo de veículo sozinho foi incluído como controle negativo. Três animais individuais receberam *férias* de dose (um no grupo controle negativo e dois no grupo de terapia combinada).

[00188] Para o estudo NCI-H2170, o tucatinibe foi administrado oralmente em uma dose de 50 mg/kg duas vezes por dia durante 21 dias, a partir do 18º dia de estudo. O trastuzumabe foi administrado intraperitonealmente em uma dose de 20 mg/kg duas vezes por semana, iniciando-se no 18º dia de estudo. Um grupo de veículo sozinho foi incluído como controle negativo.

[00189] Como mostrado nas Figuras 7A e 7B e na Tabela 1, tanto o tucatinibe quanto o trastuzumabe inibiram o crescimento tumoral em ambos os modelos de NCSCLC. Além disso, quando uma combinação dos dois fármacos foi administrada, a inibição do crescimento tumoral foi mais pronunciada do que quando qualquer um dos fármacos foi usado sozinho. Para o modelo Calu-3, tucatinibe, trastuzumabe e uma combinação dos dois fármacos produziram índices de inibição do crescimento tumoral (TGI) de 63%, 86% e 100%, respectivamente, no 28º dia de estudo. Surpreendentemente, um efeito sinérgico foi observado no grupo de terapia combinada. Para o modelo NCI-2170, tucatinibe, trastuzumabe e uma combinação dos dois fármacos produziram índices de TGI de 91%, 61% e 98%, respectivamente, no 39º dia de estudo.

Tabela 1. Sumário de Índices de TGI

				TGI Observado (%)			% de TGI predita
Nome de tumor	Tipo de Câncer	Tipo de xeno-enxerto	Vendedor	Tucatinibe	Trastuzumabe	Tucatinibe + Trastuzumabe	Tucatinibe + Trastuzumabe
Calu-3	NSCLC	CDX	BioDuro	63	86	100	95
NCH-H2170	NSCLC	CDX	In house	91	61	98	97
CTG-0121	CRC	PDX	Champions Oncology	104	109	124	100
CTG-0784	CRC	PDX	Champions Oncology	50	36	103	68
CTG-0383	CRC	PDX	Champions Oncology	117	80	137	103
CTG-0137	Esofágico	PDX	Champions Oncology	49	55	85	77
CTG-0138	Esofágico	PDX	Champions Oncology	69	-34	120	59
CTG-0927	Colangio-carcinoma	PDX	Champions Oncology	48	63	86	81
GXA-3038	Carcinoma gástrico (Asian)	PDX	Oncotest	110	50	116	105
GXA-3039	Carcinoma gástrico (Ásia)	PDX	Oncotest	48	38	103	68
GXA-3054	Carcinoma gástrico (Ásia)	PDX	Oncotest	65	93	136	98

Exemplo 6: Estudo Controlado, Duplo Cego, Randomizado, de fase 2 de Tucatinibe vs. Placebo em combinação com Capecitabina e Trastuzumabe em Pacientes com Carcinoma de Mama Não Ressecável, Localmente Avançado ou Metástatico HER2+ Pré-tratado

[00190] Este exemplo descreve um estudo duplo-cego de tucatinibe ou placebo em combinação com capecitabina e trastuzumabe e é realizado em pacientes com câncer de mama HER2+ localmente avançado ou metastático que tiveram tratamento prévio com trastuzumabe, pertuzumabe e T-DM1.

Antecedentes e Fundamentação

Câncer de mama HER2+

[00191] O câncer de mama é a forma mais comum de câncer em mulheres em todo o mundo (1), e a segunda principal causa de morte por câncer nos Estados Unidos (2). Aproximadamente 20% dos cânceres de mama superexpressam o receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2) (3,4). HER2 é um receptor de transmembrana tirosina cinase que media o crescimento, diferenciação e sobrevivência celular. Tumores que superexpressam HER2 são mais agressivos e historicamente têm sido associados com pior sobrevida global (OS) em comparação com os cânceres HER2 negativos (5).

[00192] A introdução da terapia direcionada ao HER2 usando terapia com base em anticorpos ou uma pequena molécula de inibidor da tirosina cinase (TKI) induziu à melhorias significativas e contínuas na sobrevida livre de doença (DFS), sobrevida livre de progressão (PFS) e OS, tanto no ambiente adjuvante quanto metastático (6-9). O trastuzumabe, um anticorpo anti-HER2 humanizado, permanece sendo a estrutura principal do tratamento em cenários metastáticos adjuvantes e de primeira linha, geralmente em

combinação com um taxano. A terapia Anti-HER2 em combinação com quimioterapia citotóxica permite o tratamento simultâneo com agentes com dois mecanismos de ação diferentes, levando a uma maior eficácia do que com qualquer um dos agentes sozinhos (6, 10, 11).

[00193] Apesar das melhorias nos resultados do câncer de mama HER2+ em estágio inicial, até um quarto de todas as pacientes tratadas com terapia anti-HER2 na reincidência de cenário adjuvante, o tratamento com agentes com dois mecanismos de ação diferentes levou a uma maior eficácia do que com qualquer um dos agentes sozinhos (6, 10, 11). O desenvolvimento de novas terapias direcionadas ao HER2, tais como o pertuzumabe e T-DM1 (ado-trastuzumabe entansina ou trastuzumabe entansina) para câncer de mama HER2+ metastático, levou a um prolongamento significativo na sobrevida mediana destas pacientes; entretanto, essencialmente todas as pacientes no cenário metastático acabaram progredindo. Falhas no tratamento podem resultar da resistência primária ou adquirida ao bloqueio de HER2 (12-15). Há evidências de que a dupla focalização do HER2, seja através da combinação de 2 anticorpos de HER2 diferentes ou através do uso de uma terapia com base em anticorpos tais como o trastuzumabe e um TKI, pode levar à melhorias adicionais na eficácia da doença metastática (8, 16). Em particular, a combinação de uma pequena molécula TKI com uma terapia com base em anticorpos pode ser eficaz, pois pode ajudar a superar a resistência à inibição mediada por anticorpos através da utilização de um mecanismo alternativo de inibição do receptor. A Lapatinibe, um receptor dual do fator de crescimento epidérmico (EGFR)/HER2 oral TKI, tem demonstrado ter atividade aumentada em combinação com o trastuzumabe em comparação com a lapatiniba sozinha, mesmo quando administrada a pacientes que anteriormente progrediram na terapia anterior baseada no trastuzumabe (17,18). O uso de lapatinibe,

entretanto, tem sido limitado pela atividade anti-EGFR/receptor 1 do fator de crescimento epidérmico humano (HER1) do fármaco, o que resulta em toxicidade como erupção cutânea, diarreia e fadiga. Existe, portanto, a necessidade de um inibidor de pequenas moléculas mais seletivo do HER2 que poderia ser combinado com outras terapias anti-HER2 para melhorar os resultados clínicos.

[00194] O padrão atual de tratamento para pacientes com doença metastática HER2+ consiste no tratamento com pertuzumabe mais trastuzumabe e um taxano como tratamento de primeira linha para doença metastática, seguido de T-DM1 em segunda linha (4,19). As opções de tratamento para pacientes que progridem após o tratamento com pertuzumabe e DM1 T permanecem relativamente limitadas. Os pacientes são geralmente tratados com uma continuação da terapia anti-HER2 (na forma de trastuzumabe ou lapatinibe) em combinação com quimioterapia citotóxica, tal como a capecitabina. A terapia combinada de HER2 com trastuzumabe e lapatinibe também pode ser considerada. Entretanto, nenhum regime isolado é considerado o padrão de cuidados neste contexto e são necessárias melhores opções para estes pacientes.

Metástases cerebrais em câncer de mama HER2+

[00195] Talvez a maior necessidade médica não atendida na era pós-trastuzumabe seja o tratamento e a prevenção de metástases cerebrais. Dados recentes sugerem que a incidência da primeira reincidência que ocorre no cérebro está aumentando em pacientes que receberam terapia adjuvante com base em trastuzumabe (20), e aproximadamente 30 a 50% dos pacientes HER2+ com doença metastática desenvolverão metástases cerebrais (20-22). A crescente prevalência de metástases cerebrais em pacientes com câncer da mama HER2+ pode ser devido a vários fatores. Primeiro, o câncer de mama HER2+ parece apresentar tropismo para o cérebro. Em

segundo lugar, com um melhor controle da doença de não SNC, os pacientes podem viver mais tempo, permitindo que as metástases cerebrais se tornem um problema clínico crítico. Finalmente, o cérebro pode representar um santuário para a doença HER2+, já que moléculas grandes, tal como o trastuzumabe, não penetram na barreira hematoencefálica (23).

[00196] As opções de tratamento para metástases cerebrais são limitadas. Não existe nenhum regime de tratamento sistêmico específico aprovado para metástases cerebrais, e o tratamento atualmente depende muito do uso de terapias locais, tais como a radioterapia cerebral total (WBRT), radiação estereotáxica (SRS) ou cirurgia. Os pacientes também podem receber quimioterapia sozinha, ou capecitabina e lapatinibe ou trastuzumabe, embora as taxas de resposta cerebral sejam geralmente modestas (24, 25). O desenvolvimento de terapias sistêmicas direcionadas para o HER2 com benefícios clínicos tanto em locais de doenças cerebrais quanto não SNC poderia conduzir a melhores resultados clínicos, tanto através da melhora de SFP quanto OS, bem como evitar ou atrasar o uso de radioterapia e das toxicidades associadas, incluindo deficiências neurocognitivas.

Projeto do Estudo

[00197] Após atender a todos os critérios de elegibilidade, os pacientes são randomizados em uma relação de 2:1 para receber tucatinibe ou placebo em combinação com capecitabina e trastuzumabe. Biossimilares de transtuzumabe aprovados (formulações intravenosas ou subcutâneas) também podem ser usados no estudo como alternativa para o trastuzumabe.

[00198] A randomização dos pacientes para o estudo é feita usando um esquema de randomização hierárquica dinâmica. Rosenberger, William F. e John M. Lachin. "Capítulo 7. Randomization in Clinical

Trials Theory and Practice. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, 2016. Os fatores de estratificação incluem presença ou história de metástases cerebrais tratadas ou não tratadas (sim/não), Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) (0 vs 1), e região do mundo (EUA vs Canadá vs Resto do Mundo). A estratificação quanto à presença de metástases cerebrais é baseada no histórico médico e na avaliação do investigador da triagem de MRI cerebral com contraste. Pacientes que têm metástases cerebrais anteriores (tratadas ou não tratadas) ou presença inequívoca de metástases cerebrais na triagem por MRI são considerados "Sim" para propósitos de estratificação e subsequentes avaliações de eficácia. Pacientes sem história anterior de metástases cerebrais e lesões de significância equivocada na MRI cerebral com contraste também são considerados "Sim" para propósitos de estratificação e acompanhamento.

[00199] O tratamento é administrado em ciclos de 21 dias cada. Tucatinibe (300 mg) ou placebo são administrados por via oral (PO) duas vezes ao dia (BID). Se necessário, a dose de tucatinibe ou placebo é reduzida para 250 mg, 200 mg ou ainda 150 mg de BID de PO para evitar efeitos colaterais.

[00200] A capecitabina é administrada a 1000 mg/m² PO BID nos dias 1 a 14 de cada ciclo de 21 dias.

[00201] Trastuzumabe é dado como uma dose de carga de 8 mg/kg IV. Após uma dose de carga IV de trastuzumabe, 6 mg/kg de trastuzumabe são administrados uma vez a cada 21 dias, exceto em circunstâncias específicas onde pode ser administrado semanalmente para compensar as modificações na programação do tratamento. Não é administrada uma dose de carga de trastuzumabe aos pacientes que tenham recebido trastuzumabe nas quatro semanas seguintes ao início do primeiro ciclo do ensaio. Estes pacientes recebem 6 mg/kg de trastuzumabe a cada ciclo, incluindo o Ciclo 1. Trastuzumabe também

pode ser administrado semanalmente a 2 mg/kg IV q 7 dias, porém apenas nas circunstâncias em que a infusão de trastuzumabe tenha sido adiada, e infusões semanais são necessárias para resincronizar a duração do ciclo para 21 dias.

[00202] Alternativamente, o trastuzumabe é administrado como dose subcutânea, administrada como dose fixa de 600 mg uma vez a cada 3 semanas. O trastuzumabe subcutâneo não requer uma dose de carga nem é um esquema semanal disponível para a formulação intravenosa. Os pacientes podem fazer o cruzamento de trastuzumabe IV para trastuzumabe subcutâneo.

[00203] O tratamento continua até toxicidade inaceitável, progressão da doença, retirada do consentimento ou encerramento do estudo. Em pacientes com progressão isolada no cérebro e doença sistêmica estável, a terapia local para o cérebro pode ser administrada.

[00204] Os pacientes são avaliados ao longo do estudo quanto à segurança. Avaliações de segurança incluindo exame físico, coleta de EAs e avaliações laboratoriais são realizadas no mínimo uma vez a cada três semanas durante o tratamento do estudo e 30 dias após a última dose dos fármacos em estudo. A fração de ejeção cardíaca é avaliada pela varredura MUGA ou ECHO na triagem e, posteriormente, a cada 12 semanas.

[00205] As avaliações laboratoriais incluem os seguintes testes: cálcio, magnésio, fósforo inorgânico, ácido úrico, proteína total, lactato desidrogenase (LDH), albumina, nitrogênio de ureia sanguínea (BUN), creatinina, bicarbonato, glucose, potássio, cloreto e sódio. Os testes de função hepática (LFT) incluem o seguinte: AST/SGOT, ALT/SGPT, bilirrubina total e fosfatase alcalina. O painel de hematologia inclui os seguintes exames: hemograma completo com diferencial, hemoglobina, hematócrito (Hct) e plaquetas. O painel de coagulação

incluir os seguintes testes: INR, tempo de protrombina (PT) e aPTT. A análise de urina inclui (poreém não se limita a) os seguintes testes: cor, aparência, pH, proteína, glicose, cetonas e sangue.

[00206] A MRI cerebral com contraste é realizada na linha de base em todos os pacientes, independentemente da história anterior de metástases cerebrais. As avaliações de eficácia incluem a medição de todos os sítios conhecidos de doença metastática ou localmente avançada não ressecável (incluindo no mínimo o tórax, abdome e pelve) por TC em espiral de alta qualidade, PET/CT (se incluir TC de alta qualidade) ou MRI como apropriado, bem como imagens apropriadas de quaisquer outros sítios de doença conhecidos (por exemplo, fotografia de lesão cutânea, imagem óssea) no início do estudo, a cada 6 semanas durante as primeiras 24 semanas e, posteriormente, a cada 9 semanas. Imagens adicionais, como exame ósseo de medicina nuclear ou outras varreduras, podem ser realizadas a critério do investigador. As decisões de tratamento são tomadas com base na avaliação dos exames radiológicos pelo investigador. Todos os pacientes são submetidos a uma MRI com contraste repetida do cérebro dentro de 30 dias após o término do tratamento, a menos que uma MRI com contraste do cérebro já tenha sido realizada dentro de 30 dias ou que haja documentação anterior de progressão no cérebro no estudo. Se o tratamento em estudo for interrompido por outras razões que não a progressão da doença, todos os esforços razoáveis são feitos para avaliar e acompanhar os pacientes quanto à doença progressiva. Todos os pacientes no estudo continuam a ser acompanhados quanto o OS após a conclusão do tratamento do estudo.

[00207] Para pacientes que fazem terapia local com metástases cerebrais encontradas incidentalmente na MRI cerebral com contraste e depois continuam no tratamento em estudo, a realização de uma

MRI de contraste repetida após a conclusão da terapia local é como segue: Para pacientes que recebem radioterapia cerebral durante o período de triagem, a MRI cerebral com contraste original funciona como base de comparação para avaliações de resposta adicionais. Para pacientes que se submetem à ressecção cirúrgica de metástases cerebrais durante o período de triagem, a MRI cerebral com contraste pós-operatória funciona como linha de base.

[00208] Avaliações farmacocinéticas dos níveis máximos e mínimos de tucatinibe e níveis de fármacos metabólicos são realizadas. Amostras de sangue também são coletadas para possível avaliação de potenciais biomarcadores de resposta, incluindo DNA tumoral circulante (ctDNA). As concentrações de tucatinibe plasmático individual (paciente) em cada tempo de amostragem são listadas; estatísticas resumidas correspondentes em cada tempo de amostragem também são calculadas. Perfis de tucatinibe plasmático vs. tempo (com concentrações em ambos os log e escala linear) são plotados para cada paciente; gráficos de resumo de tempo correspondentes são igualmente construídos. A relação do metabólito ONT-993 para o fármaco origem, tucatinibe, é listada e resumida em cada tempo de amostragem.

[00209] O monitoramento da segurança é realizado durante todo o estudo de forma cega. Todos os dados relevantes de segurança e eficácia, incluindo (porém não limitados a) mortes, interrupções, reduções de dose, EAs, eventos adversos graves (EAS) e casos de doença progressiva dentro de 6 semanas após a entrada no estudo (cego e não cego) são regularmente revisados.

[00210] A qualidade de vida relacionada com a saúde e a economia dos cuidados de saúde são avaliadas através do uso do instrumento de qualidade de vida EQ-5D-5L e da coleta de dados sobre a utilização dos recursos dos cuidados de saúde.

[00211] A finalidade primária da eficácia é a sobrevivência livre de progressão (PFS), definida como o tempo decorrido entre a randomização e a progressão da doença documentada e revisada centralmente ou morte por qualquer causa, o que ocorrer primeiro. Para a finalidade primária da PFS revisada centralmente no estudo como um todo, os dois grupos de tratamento são comparados usando um teste de classificação log. O valor p para este teste é calculado usando um procedimento de rerandomização para refletir a alocação dinâmica usada na randomização: história conhecida de metástases cerebrais tratadas ou não tratadas (sim/não); ECOG PS (0 vs. 1); e região do mundo. Todos os pacientes randomizados são incluídos na análise primária. Os pacientes são tratados como censurados no momento da última avaliação da progressão.

[00212] Finalidades de eficácia secundária são sobrevivência livre de progressão em pacientes com metástases cerebrais, duração da sobrevivência global, taxa de resposta objetiva, taxa de benefício clínico e duração da resposta (para pacientes responsivos).

[00213] Avaliações exploratórias de eficácia também são realizadas usando o método de avaliação de tumores bicompartimentais. Nesta análise, a progressão (revisão central independente) com doença não SNC é avaliada pelos Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (RECIST) 1.1 e a doença do SNC é avaliada pelos critérios de Avaliação de Resposta em Neuro-Oncologia - Metástases Cerebrais (RANO-BM). HER2 e outras mutações são exploradas como possíveis biomarcadores de resposta através do uso de análises descritivas de subgrupos de finalidades primárias e secundárias.

[00214] O acompanhamento quanto à PFS continua durante 12 meses após o último paciente ser randomizado. O acompanhamento quanto à OS continua até que um número suficiente de eventos tenha sido registrado para ter 90% de poder para testar o efeito do

tratamento sobre a OS. Como a sobrevivência mediana para a ramificação de controle pode variar de 15 a 24 meses, a análise primária para OS ocorre aproximadamente 1 a 2+ anos após a análise primária de PFS.

Finalidades

Finalidade Primária

[00215] PFS, definida como o tempo desde a randomização até a progressão independente da doença documentada e revisada centralmente (de acordo com RECIST 1.1), ou morte por qualquer causa, o que ocorrer primeiro.

Finalidades Secundárias

[00216] Os parâmetros de eficácia incluem: PFS em pacientes com metástases cerebrais no nível basal usando RECIST 1.1 com base na revisão central independente; OS; PFS, definido como o tempo desde a randomização até a progressão da doença documentada e avaliada pelo investigador (segundo RECIST 1.1), ou morte por qualquer causa, o que ocorrer primeiro; ORR (RECIST 1.1) com base na revisão central independente; DOR (RECIST 1.1) com base na revisão central independente; CBR (RECIST 1.1) com base na revisão central independente; e economia comparativa em saúde do tucatinibe versus placebo.

[00217] Finalidades de segurança incluem: eventos adversos (AEs); avaliações clínicas laboratoriais; sinais vitais e outras variáveis de segurança relevantes; frequência de retenção de dose, reduções de dose e descontinuações de capecitabina; frequência de retenção de dose, reduções de dose e descontinuações de tucatinibe; e frequência de retenção de dose e descontinuações de trastuzumabe.

[00218] As finalidades farmacocinéticas incluem concentrações plasmáticas de tucatinibe e metabólitos.

[00219] Finalidades de economia de saúde e finalidades de

resultados incluem: incidência cumulativa da utilização de recursos de saúde, incluindo, porém não limitados a, tempo de procedimento, duração da estadia, hospitalizações, visitas de ED, visitas planejadas e não planejadas de profissionais, uso de medicação, radiologia e outros tratamentos e procedimentos; e qualidade de vida/estado de saúde relacionados com a saúde usando o instrumento EQ-5D-5L.

Finalidades Exploratórias

[00220] Os parâmetros exploratórios incluem: PFS (por RANO-BM usando o método de avaliação tumoral bicompartmental (doença não cerebral sendo avaliada por RECIST 1.1 e doença do SNC sendo avaliada por RANO-BM)); PFS não SNC por RECIST 1.1 em pacientes que continuam o tratamento em estudo para benefício clínico após o desenvolvimento e tratamento local para a primeira progressão do SNC; ORR (usando o método de avaliação de tumor bicompartmental por RANO-BM através de revisão central independente); duração da resposta (por método de avaliação de tumor bicompartmental por RANO-BM através de revisão central independente); tempo de progressão cerebral (por RANO-BM por revisão central independente); RBC (por RANO-BM método de avaliação de tumor bicompartmental por revisão central independente); presença de mutações HER2 ou outras mutações como potenciais biomarcadores de resposta; e tempo de intervenção (cirurgia ou radiação) para metástases cerebrais.

Seleção e Retirada de Pacientes

Critérios de Inclusão

[00221] Para serem elegíveis para o estudo, os pacientes devem atender aos critérios descritos abaixo.

[00222] (1) As pacientes devem ter carcinoma de mama HER2+ confirmado histologicamente, com HER2+ definido pela metodologia ISH ou FISH ou IHC. Blocos ou lâminas de tecido devem ser submetidos para confirmar a positividade do HER2 (usando ISH ou

FISH) por um laboratório central designado pelo patrocinador antes da randomização. Os resultados HER2 confirmados centralmente (IHC, ISH ou FISH) de um estudo anterior podem ser usados para determinar a elegibilidade para este estudo com a aprovação do patrocinador.

[00223] (2) Os pacientes devem ter recebido tratamento anterior com trastuzumabe, pertuzumabe e T-DM1.

[00224] (3) Os pacientes devem ter progressão de câncer de mama localmente avançado ou metastático não ressecável após a última terapia sistêmica (como confirmado pelo investigador), ou ser intolerantes à última terapia sistêmica.

[00225] (4) Os pacientes devem ter doença mensurável ou não mensurável avaliável por RECIST 1.1.

[00226] (5) Os pacientes devem ter pelo menos 18 anos de idade no momento do consentimento.

[00227] (6) Os pacientes devem ter ECOG PS 0 ou 1.

[00228] (7) Os pacientes devem ter uma expectativa de vida de pelo menos 6 meses, na opinião do investigador.

[00229] (8) Os pacientes devem ter função hepática adequada, como definida por uma bilirrubina total $\leq 1,5 \times$ ULN, exceto para pacientes com doença de Gilbert conhecida, que podem se inscrever se a bilirrubina conjugada for $\leq 1,5 \times$ ULN; e transaminases AST/SGOT e ALT/SGPT $\leq 2,5 \times$ ULN ($\leq 5 \times$ ULN se houver metástases hepáticas).

[00230] (9) Os pacientes devem ter parâmetros hematológicos basais adequados como definido pelo ANC $\geq 1,5 \times 10^3/\mu\text{L}$; contagem de plaquetas $\geq 100 \times 10^3/\mu\text{L}$ (pacientes com contagem de plaquetas estável de 75 a $100 \times 10^3/\mu\text{L}$ podem ser incluídos com aprovação do monitor médico); hemoglobina $\geq 9 \text{ g/dL}$; e em pacientes transfundidos antes da entrada no estudo, a transfusão deve ser ≥ 14 dias antes do

início da terapia para estabelecer parâmetros hematológicos adequados independentes do suporte transfusional.

[00231] (10) Os pacientes devem ter *clearance* de creatinina ≥ 50 mL/min como calculado pelas diretrizes institucionais ou, nos pacientes ≤ 45 kg de peso, creatinina sérica dentro dos limites normais institucionais.

[00232] (11) Os pacientes devem ter RNI e aPTT $\leq 1,5 \times$ RLU, a menos que em medicação conhecida por alterar RNI e aPTT. O uso de varfarina e outros derivados da cumarina pelo paciente é proibido.

[00233] (12) Os pacientes devem ter FEVE $\geq 50\%$, como avaliado pelo ECHO ou MUGA, documentado até 4 semanas antes da primeira dose do tratamento em estudo.

[00234] (13) Se uma paciente for uma mulher com potencial reprodutivo, a paciente deverá ter um resultado negativo de um teste de gravidez sérica realizado dentro de 7 dias antes da primeira dose do tratamento em estudo. Uma mulher é considerada com potencial reprodutivo (ou seja, fértil) após a menarca e até se tornar pós-menopausa, a menos que permanentemente estéril. Os métodos de esterilização permanente incluem histerectomia, salpingectomia bilateral e ooforectomia bilateral. Um estado pós-menopausa é definido como sem menstruação durante 12 meses sem uma causa médica alternativa.

[00235] (14) Mulheres com potencial reprodutivo (como definido acima) e homens com parceiras com potencial reprodutivo concordam em usar um método anticoncepcional altamente eficaz, ou seja, métodos que alcancem uma taxa de falha de menos de 1% ao ano quando usados de forma consistente e correta. Tais métodos incluem: contracepção hormonal combinada (contendo estrogênio e progestogênio) associada à inibição da ovulação (oral, intravaginal ou transdérmica); contracepção hormonal somente com progestogênio

associada com a inibição da ovulação (oral, injetável ou implantável); dispositivo intrauterino; sistema de liberação de hormônio intrauterino; oclusão/ligaçāo tubária bilateral; parceiro vasectomizado; ou abstinência sexual. Pacientes do sexo masculino com parceiras com potencial reprodutivo devem usar contracepção de barreira. Todas as pacientes do estudo são instruídas a praticar contracepção eficaz, como descrito acima, desde a assinatura do consentimento livre e esclarecido até 7 meses após a última dose da medicação em estudo ou fármaco experimental.

[00236] (15) Os pacientes devem fornecer consentimento livre e esclarecido assinado por um termo de consentimento aprovado por um CRI/CEI antes do início de quaisquer testes ou procedimentos relacionados ao estudo que não façam parte do padrão de tratamento para a doença do paciente.

[00237] (16) Os pacientes devem estar dispostos e ser capazes de cumprir os procedimentos de estudo.

[00238] (17) Para inclusão no SNC, com base na análise por MRI cerebral com contraste, os pacientes devem ter um dos critérios descritos: (i) nenhuma evidência de metástases cerebrais; (ii) metástases cerebrais não tratadas que não necessitem de terapia local imediata (para pacientes com lesões não tratadas do SNC > 2,0 cm em MRI cerebral com contraste, a discussão e aprovação do monitor médico são necessárias antes da inscrição); ou (iii) que tenham metástases cerebrais anteriormente tratadas.

[00239] Metástases cerebrais anteriormente tratadas com terapia local podem ser estáveis desde o tratamento ou podem ter progredido desde a terapia anterior do SNC local, desde que não haja indicação clínica para tratamento imediato com terapia local na opinião do investigador.

[00240] Pacientes tratados com terapia local do SNC para lesões

recém-identificadas em MRI cerebral com contraste realizada durante a triagem para este estudo podem ser elegíveis para inscrição se todos os seguintes critérios forem atendidos: tempo desde WBRT é \geq 21 dias antes da primeira dose de tratamento, tempo desde SRS é \geq 7 dias antes da primeira dose de tratamento, ou tempo desde a ressecção cirúrgica é \geq 28 dias; e outros locais de doença avaliáveis estão presentes.

[00241] Registros relevantes de qualquer tratamento no SNC devem estar disponíveis para permitir a classificação de lesões alvo e não alvo.

Critérios de Exclusão

[00242] Os pacientes são excluídos do estudo por qualquer uma das razões descritas abaixo.

[00243] (1) O paciente foi anteriormente tratado com lapatinibe nos 12 meses após o início do tratamento em estudo (exceto nos casos em que o lapatinibe foi administrado durante \leq 21 dias e foi interrompido por razões diferentes da progressão da doença ou toxicidade grave); ou neratinibe, afatinibe, ou outro HER2/EGFR ou HER2 TKI experimental em qualquer momento anterior.

[00244] (2) O paciente foi anteriormente tratado com capecitabina para doença metastática (exceto nos casos em que a capecitabina foi administrada por \leq 21 dias e foi interrompida por razões diferentes da progressão da doença ou toxicidade grave). Os pacientes que receberam capecitabina para tratamento adjuvante ou neoadjuvante pelo menos 12 meses antes do início do tratamento em estudo são elegíveis.

[00245] (3) O paciente tem história de exposição às seguintes doses cumulativas de antraciclinas: doxorrubicina ($>$ 360 mg/m²), epirrubicina ($>$ 720 mg/m²), mitoxantrona ($>$ 120 mg/m²), idarrubicina ($>$ 90 mg/m²) ou doxorrubicina lipossômica (por exemplo, Doxil, Caelyx, Myocet) $>$ 550 mg/m².

[00246] (4) O paciente tem história de reações alérgicas ao trastuzumabe, capecitabina ou compostos química ou biologicamente similares ao tucatinibe, exceto reações relacionadas à infusão de Grau 1 ou 2 ao trastuzumabe que foram tratadas com sucesso, ou alergia conhecida a um dos excipientes dos fármacos em estudo.

[00247] (5) O paciente recebeu tratamento com qualquer terapia anticâncer sistêmica (incluindo terapia hormonal), radiação não SNC ou agente experimental ≤ 3 semanas de primeira dose de tratamento em estudo ou está participando atualmente de outro ensaio clínico intervencionista. Uma exceção para o *washout* de terapias hormonais são os agonistas de GnRH usados para a supressão ovariana em mulheres na pré-menopausa, que são permitidas medicações concomitantes.

[00248] (6) O paciente tem qualquer toxicidade relacionada às terapias de câncer anteriores que não foi resolvida para ≤ Grau 1, com as seguintes exceções: alopecia e neuropatia (que deve ter sido resolvida para ≤ Grau 2); e ICC (que deve ter sido ≤ Grau 1 em gravidade no momento da ocorrência, e deve ter sido resolvida completamente).

[00249] (7) O paciente tem doença cardiopulmonar clinicamente significativa, como por exemplo: arritmia ventricular com necessidade de terapia; hipertensão arterial não controlada (definida como pressão arterial sistólica persistente > 150 mm Hg e/ou pressão arterial diastólica > 100 mm Hg em fármacos anti-hipertensivos); qualquer história de ICC sintomática; dispneia grave em repouso (CTCAE Grau 3 ou superior) devido a complicações de malignidade avançada ou hipóxia com necessidade de oxigenoterapia suplementar; ou condições potencialmente resultando em prolongamento do intervalo QT ou Torsade de pointes induzido por fármacos, como a síndrome QT longa adquirida ou congênita, história familiar de morte súbita,

história de prolongamento QT induzido por fármacos anteriores ou uso atual de fármacos com risco associado conhecido e aceito de prolongamento QT (veja, linha "Associação Aceita" na Tabela 13 abaixo).

[00250] (8) O paciente teve um infarto do miocárdio conhecido ou angina instável até 6 meses antes da primeira dose do tratamento em estudo.

[00251] (9) Sabe-se que paciente é portador de Hepatite B ou Hepatite C ou tem outra doença hepática crônica conhecida.

[00252] (10) Sabe-se que o paciente é positivo para HIV.

[00253] (11) A paciente está grávida, amamentando ou planejando uma gravidez.

[00254] (12) O paciente requer terapia com varfarina ou outros derivados da cumarina (anticoagulantes não cumarínicos são permitidos).

[00255] (13) O paciente tem uma incapacidade de engolir pílulas ou doença gastrointestinal significativa que impediria a absorção oral adequada de fármacos.

[00256] (14) O paciente usou um forte indutor ou inibidor de CYP3A4, ou forte indutor ou inibidor de CYP2C8 dentro de 3 meias-vidas de eliminação do inibidor ou indutor antes da primeira dose do tratamento em estudo (veja, Tabelas 10 e 11 no final deste exemplo).

[00257] (15) Sabe-se que o paciente tem uma deficiência de dihidropirimidina desidrogenase.

[00258] (16) O paciente é incapaz, por qualquer razão, de realizar uma MRI de contraste do cérebro.

[00259] (17) O paciente tem quaisquer outros fatores médicos, sociais ou psicossociais que, na opinião do investigador, possam afetar a segurança ou a adesão aos procedimentos do estudo.

[00260] (18) O paciente tem evidências de que, em até 2 anos após

o início do tratamento em estudo, houve outra malignidade que necessitou de tratamento sistêmico.

[00261] Para exclusão do SNC, com base na triagem de MRI do cérebro, os pacientes não devem ter nenhum dos seguintes critérios.

[00262] (19) O paciente pode não ter nenhuma lesão cerebral não tratada com tamanho > 2,0 cm, a menos que discutida com o monitor médico e aprovada a inscrição.

[00263] (20) O paciente pode não ter uso contínuo de corticosteroides sistêmicos para controle dos sintomas de metástases cerebrais em uma dose diária total de > 2 mg de dexametasona (ou equivalente). No entanto, pacientes em dose crônica estável de 2 mg diárias totais de dexametasona (ou equivalente) podem ser elegíveis com discussão e aprovação pelo monitor médico.

[00264] (21) O paciente pode não ter nenhuma lesão cerebral que se pense exigir terapia local imediata, incluindo, mas não se limitando a, uma lesão em um sítio anatômico onde um aumento no tamanho ou possível edema relacionado ao tratamento pode representar risco para o paciente (por exemplo, lesões do tronco cerebral). Pacientes que se submetem a tratamento local para tais lesões identificadas por MRI cerebral com contraste podem ainda ser elegíveis para o estudo com base nos critérios descritos nos critérios de inclusão do SNC descritos acima.

[00265] (22) O paciente pode não ter LMD conhecido ou concomitantemente como documentado pelo investigador.

[00266] (23) O paciente pode não ter convulsões parciais generalizadas ou complexas mal controladas (> 1/semana), ou progressão neurológica manifesta devido a metástases cerebrais, apesar da terapia dirigida pelo SNC.

Critérios para Descontinuação do Tratamento do Estudo

[00267] Os indivíduos que interrompem o estudo não são

substituídos. As razões para a retirada do paciente do tratamento em estudo podem ser devido a qualquer uma das seguintes: EA, doença progressiva, morte, retirada do consentimento, perda de acompanhamento, decisão do médico devido à progressão clínica, decisão do médico (devido a outros fatores), decisão do paciente, violação do protocolo, interrupção do estudo pelo patrocinador, gravidez ou início da amamentação durante o estudo, ou outros critérios apropriados.

[00268] O motivo da retirada do tratamento em estudo deve ser registrado no eCRF do paciente. As avaliações agendadas para a visita de acompanhamento de 30 dias e as visitas de acompanhamento de longo prazo são concluídas, a menos que o paciente retire o consentimento do estudo. Os pacientes também são acompanhados quanto à doença progressiva pelo menos até que um evento confirmado de PFS tenha sido observado. Se um EA for a causa da retirada do tratamento em estudo, o "Evento Adverso" é registado como a razão para a interrupção do tratamento e não como a decisão do médico ou do paciente. A interrupção do tratamento devido ao EA é anotada sempre que um paciente tiver um EA de modo que o paciente não possa reiniciar o tucatinibe, quer devido ao critério do investigador, quer devido aos requisitos de modificação de dose descritos abaixo (por exemplo, a necessidade de redução de dose para <150 mg de tucatinibe BID, a manutenção de tucatinibe >6 semanas devido à toxicidade ou a falta de resolução do EA para um grau suficiente para reiniciar o tucatinibe). Os pacientes que descontinuam o tucatinibe ou placebo ou ambos, capecitabina e trastuzumabe, são registrados como um "evento adverso" pela razão da descontinuação do tratamento se o EA levar à descontinuação dos fármacos em estudo.

[00269] Como a finalidade primária do estudo é definida como PFS

como determinado pela avaliação radiológica central, todos os esforços são feitos para confirmar radiograficamente a progressão da doença sempre que possível. No entanto, nos casos em que os pacientes parecem ter sintomas progressivos e sinais de câncer de mama metastático para os quais não é possível ou viável submeter-se à avaliação radiológica, os investigadores podem retirar o paciente do tratamento em estudo devido à "decisão do médico devido à progressão clínica". Esses pacientes são censurados na análise final da finalidade primária, de modo que o uso desse motivo para retirar estes pacientes do tratamento em estudo seja restrito aos casos em que não é clinicamente apropriado que o paciente seja submetido a uma avaliação radiológica adicional e onde há confiança clínica para a progressão do câncer na ausência de confirmação radiográfica. Especial atenção é dada para garantir que outras possíveis razões, particularmente os EAs, não sejam uma descrição mais precisa da razão para a interrupção do estudo do fármaco nestes casos.

[00270] O acompanhamento a longo prazo após a interrupção do tratamento em estudo continua até a retirada do paciente do estudo. As razões para a retirada do paciente do estudo podem ser: morte, retirada do consentimento para acompanhamento, perda do acompanhamento, decisão do médico, término do estudo pelo patrocinador ou outra razão, como apropriado.

Modificações de Dose

[00271] As Tabelas 2 a 7 fornecem orientações para modificação de dose para tucatinibe ou placebo, capecitabina e trastuzumabe.

[00272] Todos os EAs e anormalidades laboratoriais são avaliados pelo investigador quanto à relação com tucatinibe ou placebo, capecitabina e trastuzumabe, como aplicável. Um EA pode ser considerado relacionado ao tucatinibe ou placebo sozinho, capecitabina sozinha, trastuzumabe sozinho, 2 dos 3 fármacos, todos

os 3 fármacos, ou nenhum. Caso a relação não seja clara, é realizada uma discussão com o monitor médico para discutir qual(s) fármaco(s) do estudo é mantido e/ou modificado. A dosagem é modificada (incluindo a manutenção da dose, redução da dose ou descontinuação do fármaco) como descrito abaixo.

[00273] Qualquer fármaco em estudo é descontinuado se um atraso superior a 6 semanas for necessário devido à toxicidade relacionada ao tratamento, a menos que um atraso maior seja aprovado pelo médico monitor. Pacientes que interrompem o tratamento com tucatinibe ou placebo interrompem o tratamento em estudo.

[00274] Os pacientes podem interromper o tratamento com capecitabina ou trastuzumabe devido à toxicidade, e continuar com tucatinibe ou placebo em combinação com capecitabina ou trastuzumabe, como aplicável. Se tanto a capecitabina como o trastuzumabe forem descontinuados, os pacientes também interrompem o tratamento com tucatinibe ou placebo.

[00275] As visitas definidas pelo protocolo continuam como planejado durante um ciclo de 21 dias, mesmo durante a retenção ou atraso da dose.

[00276] A capecitabina só é tomada nos Dias 1 a 14 de um ciclo. Não são administradas doses no Dia 15 ao Dia 21 de um ciclo.

[00277] Reduções de dose ou interrupção do tratamento por razões diferentes das descritas abaixo podem ser feitas pelo investigador se forem consideradas no melhor interesse da segurança do paciente.

[00278] As doses retidas quanto à toxicidade não são substituídas.

[00279] O tratamento do estudo pode ser realizado em até 6 semanas para permitir a terapia do SNC local. Os fármacos do estudo oral (tucatinibe/placebo e capecitabina) devem ser retidos uma semana antes da terapia planejada dirigida ao SNC. Se necessário, o tucatinibe pode ser retido antes da radioterapia dirigida ao SNC.

Capecitabina é um sensibilizador de radiação conhecido e, portanto, precisa ser retida antes da radioterapia dirigida pelo SNC. Foi demonstrado que o trastuzumabe não potencia a radiação e, por isso, pode continuar de acordo com a programação do protocolo durante a radioterapia. Os fármacos de estudo oral podem ser reiniciados 7 dias ou mais após a conclusão de SRS/SRT, 21 dias ou mais após a WBRT e 28 dias ou mais após a ressecção cirúrgica. Os planos para manter e reiniciar os fármacos em estudo antes e depois da terapia local requerem discussão e aprovação documentada do monitor médico.

Reduções de Dose de Tucatinibe ou Placebo

[00280] As tabelas 2 a 7 fornecem os requisitos de modificação da dose de tucatinibe ou placebo. Reduções de dose maiores do que as exigidas por estas tabelas podem ser feitas a critério do investigador. São permitidas até 3 reduções de dose de tucatinibe ou placebo, porém não são permitidas reduções de dose abaixo de 150 mg BID. Pacientes que, na opinião do investigador, precisariam de uma redução de dose para < 150 mg BID, ou que precisariam de uma potencial quarta redução de dose de tucatinibe, interrompem o tratamento em estudo.

[00281] A dose de tucatinibe ou placebo não é reprogramada após a redução da dose.

Tabela 2. Programação de Redução de Dose de Tucatinibe ou Placebo Recomendada

Início da Dose ^a	1 ^a Redução de Dose	2 ^a Redução de Dose	3 ^a Redução de Dose
300 mg PO BID	250 mg PO BID	200 mg PO BID	150 mg PO BID

[00282] Reduções de dose de etapas maiores do que as listadas nesta tabela (ou seja, mais de 50 mg por redução de dose) podem ser feitas se forem consideradas clinicamente apropriadas pelo investigador. Entretanto, o tucatinibe ou placebo não pode ser reduzido abaixo de 150 mg BID.

Modificações de Dose de Trastuzumabe

[00283] Não existe nenhuma redução de dose para trastuzumabe. Trastuzumabe também pode ser administrado semanalmente a 2 mg/kg IV q 7 dias, porém apenas na circunstância em que a infusão de trastuzumabe foi retardada, e infusões semanais são necessárias para ressincronizar a duração do ciclo para 21 dias, após discussão com o monitor médico. A dose subcutânea de trastuzumabe (600 mg) não pode ser modificada porque é administrada apenas uma vez a cada 3 semanas. Se o trastuzumabe não puder ser reiniciado na mesma dose após ser retido quanto ao EA, ele deve ser descontinuado. Como o trastuzumabe é administrado como infusão IV, podem ocorrer reações associadas à infusão (IARs).

[00284] Se ocorrer um IAR significativo, a infusão é interrompida e são administradas terapias médicas adequadas (veja abaixo). A descontinuidade permanente é considerada em pacientes com IAR grave. Esta avaliação clínica baseia-se na gravidade da reação anterior e na resposta ao tratamento administrado para a reação adversa.

[00285] Se os pacientes desenvolverem uma IAR, os pacientes são tratados de acordo com as seguintes diretrizes, ou de acordo com diretrizes institucionais, a critério do investigador: interromper a infusão e notificar o médico; avaliar sinais vitais; administrar acetaminofeno 650 mg PO; considerar a administração de meperidina 50 mg IM, difenidramina 50 mg IV, ranitidina 50 mg IV ou cimetidina 300 mg IV, dexametasona 10 mg IV, ou famotidina 20 mg IV; e se sinais vitais estáveis, retomar a infusão de trastuzumabe.

[00286] Nenhuma pré-medicação padrão é necessária para tratamentos futuros se os pacientes desenvolverem uma síndrome de infusão. Os pacientes podem receber acetaminofeno antes dos tratamentos. Reações sérias têm sido tratadas com terapia de suporte,

tais como oxigênio, beta-agonistas, corticosteroides e retirada do agente de estudo, como indicado.

Tabela 3. Modificação de Dose de Tucatinibe ou Placebo e Trastuzumabe quanto aos Eventos Adversos Clínicos Diferentes da Disfunção Ventricular Esquerda Relacionados com Tucatinibe ou Placebo e/ou Trastuzumabe ou Toxicidade Hepatocelular*

	Tucatinibe ou Placebo	Trastuzumabe
Evento Adverso Clínico	Relacionado ao tucatinibe ou Placebo	Relacionado ao Trastuzumabe
AEs ≥ Grau 3 que não sejam fadiga Grau 3 com duração ≤ 3 dias; alopecia ^a ; náusea; vômito; diarreia; erupção cutânea; anormalidades eletrolíticas corrigíveis que retornam para ≤ Grau 1 dentro de 7 dias.	Reter até a gravidade ≤ Grau 1 ou o nível de pré-tratamento. Reiniciar no próximo nível de dose mais baixo.	Não administrar até a gravidade ≤ Grau 1 ou nível de pré-tratamento. Reiniciar sem redução de dose.
Grau 3 náusea, vômito, ou diarreia Sem uso ideal de antieméticos ou antidiarreia.	Reter até a gravidade ≤ Grau 1 ou nível de pré-tratamento. Iniciar terapia apropriada. Reiniciar sem a redução de dose.	Não administrar até a gravidade ≤ Grau 1 ou nível de pré-tratamento. Iniciar terapia apropriada. Reiniciar sem a redução de dose.
Grau 3 náusea, vômito, ou diarreia com uso ideal de antieméticos ou antidiarreia.	Reter até a gravidade ≤ Grau 1 ou nível de pré-tratamento. Reiniciar no próximo nível de dose mais baixo.	Não administrar até a gravidade ≤ Grau 1 ou nível de pré-tratamento. Reiniciar sem a redução de dose.
Grau 4 náusea, vômito, ou diarreia independente do uso de antieméticos ou antidiarreia.	Não administrar até a gravidade ≤ Grau 1. Reduzir para o próximo nível de dose mais baixo.	Não administrar até a gravidade ≤ Grau 1. Reiniciar sem a redução de dose.
Grau 3 erupção cutânea Sem uso ideal de corticoides tópicos ou anti-infecciosos.	Reter até a gravidade ≤ Grau 1 ou nível de pré-tratamento. Iniciar terapia apropriada. Reiniciar sem a redução de dose.	Não administrar até a gravidade ≤ Grau 1 ou nível de pré-tratamento. Iniciar terapia apropriada. Reiniciar sem a redução de dose.
Grau 3 erupção cutânea com uso ideal de corticoides tópicos ou anti-infecciosos.	Reter até a gravidade ≤ Grau 1 ou nível de pré-tratamento. Reiniciar no próximo nível de dose mais baixo.	Não administrar até a gravidade ≤ Grau 1 ou nível de pré-tratamento. Reiniciar sem a redução de dose.
Grau 4 erupção cutânea independente do uso de corticoides tópicos ou anti-infecciosos.	Reter até a gravidade ≤ Grau 1 ou nível de pré-tratamento. Reiniciar no próximo nível de dose mais baixo.	Não administrar até a gravidade ≤ Grau 1 ou nível de pré-tratamento. Reiniciar sem a redução de doses.

Nenhuma modificação de dose é requerida para alopecia

*Observe que se o EA em questão não recuperar para o Grau necessário para reiniciar a medicação em estudo, como descrito na tabela, o paciente pode precisar descontinuar o fármaco completamente. Pacientes que necessitem de tucatinibe por mais de 6 semanas devem interromper o tratamento em estudo, a menos que um atraso maior seja aprovado pelo monitor médico.

Modificações de Dose de Capecitabina

[00287] As doses de capecitabina são modificadas como descrito abaixo na Tabela 4.

[00288] A capecitabina é retida para qualquer paciente que experimente um EA de grau 2 ou superior considerado relacionado à capecitabina ou à combinação de tucatinibe ou placebo e capecitabina e/ou trastuzumabe (como determinado pelo investigador).

[00289] A dose de capecitabina não é reprogramada após a redução da dose ser feita.

Tabela 4. Modificação de Dose de Capecitabina para Eventos Adversos Clínicos Considerados Relacionados à Capecitabina

Graus de Toxicidade CTCAE	Durante um Curso de Terapia	Ajuste de Dose para o Próximo Tratamento (% de Início da Dose) ^a
Grau 1	Manter o nível de dose.	Manter o nível de dose.
Grau 2 ^b		
1º aparecimento	Interromper até resolução para Grau ≤ 1.	100%
2º aparecimento	Interromper até resolução para Grau ≤ 1.	75%
3º aparecimento	Interromper até resolução para Grau ≤ 1.	50%
4º aparecimento	Descontinuar permanentemente.	NA
Grau 3		
1º aparecimento	Interromper até resolução para Grau ≤ 1.	75%
2º aparecimento	Interromper até resolução para Grau ≤ 1.	50%
3º aparecimento	Descontinuar permanentemente.	NA
Grau 4		
1º aparecimento	Descontinuar permanentemente.	

Abreviações: Critério de terminologia comum para eventos adversos (CTCAE); não aplicável (NA).

A tabela de modificação de dose é baseada no folheto informativo XELODA®; o arredondamento de dose é realizado de acordo com as diretrizes institucionais

b. Em certos casos de anormalidades laboratoriais de Grau 2 assintomáticas ou levemente sintomáticas (por exemplo, anemia), os investigadores podem optar em manter o nível de dose de capecitabina e/ou retomar a capecitabina antes da resolução para Grau 1. Isso é feito somente quando o risco para o paciente de interrupção e/ou redução da dose capecitabina supera o risco para o paciente do evento adverso, e quando a ação é consistente com a prática clínica usual e habitual. Se um investigador desejar seguir uma programação de modificação de dose alternativa de capecitabina nestas circunstâncias, é necessária a aprovação do monitor médico.

Modificações de Dose para Hepatotoxicidade

[00290] A modificação da dose pode ser necessária em caso de anomalias da função hepática. Para modificações de dose de tucatinibe ou placebo e capecitabina, veja, Tabela 5 abaixo. A modificação da dose de trastuzumabe não é necessária, porém a dosagem pode ser retida a critério do investigador.

Tabela 5. Modificações de Dose de Tucatinibe ou Placebo e Capecitabina para Anormalidades da Função Hepática

Anormalidades da função hepática	Ação quanto ao tucatinibe ou placebo, independente da relação de um Fármaco	Capecitabina
Grau 2 elevação de ALT e/ou AST ($> 3 - \leq 5 \times \text{ULN}$)	Modificação de dose não requerida	Se as anormalidades forem consideradas relacionadas à capecitabina, modificações serão feitas como pela Tabela 4.
Grau 3 elevação de ALT e/ou AST ($> 5-20 \times \text{ULN}$)	Reter até a gravidade ≤ Grau 1 Reinic平ar no próximo nível de dose mais baixo	Se as anormalidades não forem consideradas relacionadas com a capecitabina, modificações não serão mandadas, porém poderão ser feitas na discrição do investigator.
Grau 4 elevação de ALT e/ou AST ($> 20 \times \text{ULN}$)	Descontinuar o fármaco	
Elevação de ALT e/ou AST ($> 3 \times \text{ULN}$) e Bilirrubina ($> 2 \times \text{ULN}$)	Descontinuar o fármaco	
Grau 2 elevação de bilirrubina ($> 1,5-3 \times \text{ULN}$) e tanto ALT quanto AST ($< 3 \times \text{ULN}$)	Reter até a gravidade ≤ Grau 1 Reinic平ar no mesmo nível de dose	
Grau 3 elevação de bilirrubina ($> 3 - \leq 10 \times \text{ULN}$) e tanto ALT quanto AST ($< 3 \times \text{ULN}$)	Reter até a gravidade ≤ Grau 1 Reinic平ar no próximo nível de dose mais baixo	
Grau 4 elevação de bilirrubina ($> 10 \times \text{ULN}$)	Descontinuar o fármaco	

Abreviações: alanina aminotransferase (ALT); aspartato aminotransferase (AST); limite superior de normal (ULN).

Modificações de Dose para Disfunção Ventricular Esquerda

[00291] Orientações de modificação de dose de tucatinibe ou placebo e trastuzumabe para disfunção ventricular esquerda são fornecidas na Tabela 6.

Tabela 6. Modificações de Dose para Disfunção Ventricular Esquerda

CHF sintomático	LVEF abaixo de limites institucionais de normal e ≥ 10% pontos abaixo LVEF 40% a da linha de base do ≤ 45% e o pré-tratamento, ou ≥ decréscimo 16% decréscimo é < 10% absoluto da linha de pontos da base de pré- linha de		LVEF > 45%	
	LVEF < 40%	tratamento	base	LVEF > 45%
Descontinuar tucatinibe, placebo, e trastuzumabe.	Não administrar tucatinibe, placebo ou trastuzumabe. Repetir a avaliação de LVEF dentro de 4 semanas. Repetir a avaliação de LVEF dentro de 4 semanas. Se LVEF < 40% é confirmado, descontinuar tucatinibe, placebo, e trastuzumabe.	Não administrar tucatinibe, placebo ou trastuzumabe. Repetir a avaliação de LVEF dentro de 4 semanas. Se o LVEF não se recuperou dentro dos limites normais e dentro de 15% pontos da linha de base, descontinuar tucatinibe, placebo, e trastuzumabe, quando aplicável.	Continuar tratamento com tucatinibe ou placebo e trastuzumabe. Repetir a avaliação de LVEF dentro de 4 semanas.	Continuar tratamento com tucatinibe ou placebo e trastuzumabe.

Abreviações: insuficiência Cardíaca Congestiva (CHF); Fração de Ejeção Ventricular Esquerda (LVEF).

[00292] Descontinuar permanentemente o tucatinibe ou placebo e trastuzumabe quanto ao declínio de LVEF persistente (isto é, > 4 semanas) ou quanto à suspensão de dosagem em > 3 ocasiões quanto ao declínio de LVEF.

Modificações de Dose para Prolongamento do Intervalo QTc

[00293] Orientações para a modificação de dose de tucatinibe ou placebo dose modification guidelines para o prolongamento do intervalo QTc são fornecidas na Tabela 7.

Tabela 7. Modificações de Dose de Tucatinibe ou Placebo para Prolongamento de Intervalo QTc, Independente da Relação de um Fármaco

Ocorrência	Grau 1 QTc 450-480 ms	Grau 2 QTc 481-500 ms	Grau 3 QTc > 501 ms em pelo menos 2 ECGs separados	Grau 4 QTc > 501 ms ou > 60 ms mudança de linha de base e Torsade de pointes ou taquicardia ventricular polimórfica ou sinais e sintomas de arritmia grave
1 ^a ocorrência	Nenhum	Reter até a gravidade ≤ Grau 1. Reinic平ar sem a redução de dose.	Reter até a gravidade ≤ Grau 1. Reinic平ar no próximo nível de dose mais baixo.	Descontinuar tucatinibe/placebo.
2 ^a ocorrência	Nenhum	Reter até a gravidade ≤ Grau 1. Reinic平ar no próximo nível de dose mais baixo.	Reter até a gravidade ≤ Grau 1. Reinic平ar no próximo nível de dose mais baixo.	NA
3 ^a ocorrência	Nenhum	Reter até a gravidade ≤ Grau 1. Reinic平ar no próximo nível de dose mais baixo.	Descontinuar tucatinibe/placebo . .	NA
4 ^a ocorrência	Nenhum	Descontinuar tucatinibe/placebo.	NA	NA

Avaliações de Segurança

[00294] As avaliações de segurança consistem na monitorização e registo de EAs e SAEs; exame físico e sinais vitais; e medição de testes clínicos laboratoriais especificados no protocolo, ECG e exames ECHO ou MUGA considerados críticos para a avaliação de segurança do(s) fármaco(s) em estudo. Alterações clinicamente significativas nestes parâmetros podem ser captadas como EAs.

[00295] O investigador é responsável pelo cuidado médico adequado e pela segurança dos pacientes que entraram neste estudo. O investigador deve documentar todos os EAs e notificar o patrocinador de quaisquer EAs experimentados pelos pacientes que tenham entrado neste estudo.

Comitê de Monitoramento de Dados

[00296] A DMC independente é responsável por monitorar a segurança dos pacientes no estudo em intervalos regulares. O DMC analisará regularmente dados cegos e não cegos, incluindo mortes, interrupções, reduções de dose, EAs e SAEs. O DMC faz recomendações ao patrocinador quanto à condução do estudo, incluindo a continuação do estudo como planejado ou com alteração de protocolo, ou descontinuação precoce do estudo por toxicidade excessiva. Um estatuto separado do comitê descreve a composição do comitê, as funções e responsabilidades dos membros e descreve os procedimentos do comitê. O patrocinador fornece uma cópia de cada recomendação do comitê aos investigadores.

Avaliação do Laboratório Clínico

[00297] Todos os laboratórios de segurança são analisados pelo(s) laboratório(s) local(ais) do local. Um laboratório central é usado para testes confirmatórios de HER2 durante a pré-seleção e triagem.

[00298] O painel de química inclui os seguintes testes: cálcio, magnésio, fósforo inorgânico, ácido úrico, proteína total, lactato

desidrogenase (LDH), albumina, nitrogênio de ureia no sangue (BUN), creatinina, bicarbonato, glicose, potássio, cloreto e sódio.

[00299] Os testes de função hepática (LFT) incluem os seguintes: AST/SGOT, ALT/SGPT, bilirrubina total e fosfatase alcalina.

[00300] O painel de hematologia inclui os seguintes exames: hemograma completo com diferencial, hemoglobina, hematócrito (Hct) e plaquetas.

[00301] O painel de coagulação inclui os seguintes testes: INR, tempo de protrombina (PT) e aPTT.

[00302] A análise da urina inclui, entre outros, os seguintes testes: cor, aparência, pH, proteína, glicose, cetonas e sangue.

Plano de Segurança para Cardiototoxicidade

[00303] Sabe-se que o trastuzumabe e outras terapias direcionadas ao HER2 aumentam o risco de desenvolvimento de declínios assintomáticos e sintomáticos na LVEF. Há relatos raros de insuficiência cardíaca assintomática em pacientes ingerindo tucatinibe em combinação com trastuzumabe sozinho ou com capecitabina. A função cardíaca é, portanto, monitorada de perto.

[00304] Os pacientes são monitorados de perto ao longo do estudo para a ocorrência de quaisquer outras toxidades esperadas e/ou inesperadas. A avaliação da fração de ejeção cardíaca é realizada por MUGA ou ECHO na triagem e uma vez a cada 12 semanas até a interrupção do estudo, e 30 dias após a última dose de tratamento (a menos que seja feita dentro de 12 semanas antes da visita de acompanhamento de 30 dias).

[00305] O risco de prolongamento do QTc com tucatinibe ainda não é totalmente conhecido. O tucatinibe deve ser administrado com precaução em pacientes com condições que possam prolongar o QTc. Estas condições incluem pacientes com hipocalêmia ou hipomagnesemia não corrigida e fármacos com uma associação aceita

ou possível com o prolongamento do intervalo QTc ou indução de Torsade de pointes (veja, Tabela 13 no final deste exemplo). Excluídos do estudo estão pacientes com síndrome QT longa congênita ou adquirida, história familiar de morte súbita, história de prolongamento do QT induzido pelo fármaco anterior e uso atual de fármacos com associação conhecida e aceita com prolongamento do QT (veja, Tabela 13 no final deste exemplo).

Plano de Segurança para Hepatotoxicidade

[00306] Embora não estejam entre as reações adversas mais comuns relatadas em pacientes ingerindo tucatinibe, os graus 3 e 4 de elevação de LFTs têm sido observados em alguns pacientes em estudos com tucatinibe. A monitorização dos testes de função hepática é necessária para qualquer paciente ingerindo tucatinibe.

[00307] Devido ao risco conhecido de elevação das enzimas hepáticas com tucatinibe, os pacientes têm as LFTs (ALT, AST, bilirrubina total, fosfatase alcalina) monitoradas de perto. O tucatinibe é retido de acordo com o protocolo se os testes das funções hepáticas estiverem elevados, e monitorado quanto à normalização para o nível apropriado por protocolo antes de reiniciar os fármacos do estudo.

[00308] A identificação de anormalidades das enzimas hepáticas como possíveis reações adversas ao tucatinibe não afeta o perfil de benefício-risco favorável antecipado do tucatinibe e está, até o momento, alinhada com os tipos e a gravidade dos EAs que podem ser observados em outras terapias contra o câncer em pacientes com câncer de mama metastático.

Plano de Segurança para Pacientes com Metástases Cerebrais

[00309] Pacientes com metástases cerebrais estão em risco de ocorrência de EA devido à presença de lesões do SNC, progressão da doença e toxicidade potencialmente relacionadas ao tratamento em estudo. Ocionalmente, o tratamento de metástases cerebrais com

terapia sistêmica ou radioterápica tem sido associado ao edema localizado acreditado ser devido ao efeito do tratamento e não à progressão do tumor. Um paciente em estudo ONT-380-005 com metástases cerebrais conhecidas apresentou edema cerebral em uma área circundante a uma metástase conhecida no tálamo logo após iniciar o tratamento com tucatinibe, capecitabina e trastuzumabe. Os sintomas do paciente responderam rápida e completamente aos corticosteroides sistêmicos. Não era conhecido se os sintomas deste paciente eram devido à progressão local ou à toxicidade relacionada ao tratamento. Da mesma forma, um paciente tratado apenas com tucatinibe e trastuzumabe experimentou aumento de uma lesão do SNC anteriormente irradiada durante o tratamento em estudo. O paciente foi encaminhado para ressecção cirúrgica e não apresentou tumor viável. A lesão ressecada foi considerada como representando necrose relacionada ao tratamento.

[00310] Para minimizar o risco de edema cerebral sintomático em pacientes com metástases cerebrais neste estudo, pacientes com metástases de alto risco, incluindo aqueles que necessitam de terapia local imediata, aqueles com lesões de progressão rápida, aqueles que necessitam de corticosteroides no início do estudo (> 2 mg de dexametasona ou equivalente por dia) para controle dos sintomas do SNC, e aqueles com lesões maiores não tratadas, são excluídos do estudo. Entretanto, se estes pacientes forem passíveis de terapia imediata direcionada ao SNC com cirurgia ou radiação, eles podem ser submetidos à terapia local e, em seguida, serem elegíveis para o estudo. Em circunstâncias selecionadas, os pacientes podem receber terapia com corticosteroides para tratamento agudo de edema local sintomático, desde que a MRI cerebral com contraste não mostre evidência clara de progressão do SNC. Todos esses casos requerem aprovação do monitor médico do estudo.

Plano de Segurança para a Prevenção da Gravidez

[00311] Devido ao potencial efeito no desenvolvimento embrionário-fetal, todas as pacientes do estudo devem praticar um método contraceptivo eficaz, como descrito acima, a partir da assinatura do consentimento livre e esclarecido até 7 meses após a última dose do fármaco em estudo ou fármaco experimental. Mulheres com potencial reprodutivo (ou seja, mulheres que não foram submetidas à esterilização cirúrgica com histerectomia, salpingectomia bilateral e/ou ooforectomia bilateral; e que não são pós-menopausadas, como definido como ≥ 12 meses de amenorréia) devem ter um teste de gravidez negativo antes do início do estudo e devem praticar um método eficaz de contracepção durante o estudo. Métodos eficazes de contracepção incluem contracepção hormonal combinada (contendo estrogênio e progestogênio) associada à inibição da ovulação (oral, intravaginal ou transdérmica); contracepção hormonal somente com progestogênio associada à inibição da ovulação (oral, injetável ou implantável); dispositivo intrauterino; sistema de liberação de hormônio intrauterino; oclusão/ligação tubária bilateral; parceiro vasectomizado; ou abstinência sexual. Pacientes do sexo masculino com parceiros com potencial para engravidar devem usar contracepção de barreira.

[00312] Pacientes com potencial de gerar filhos devem ter testes de gravidez na urina realizados no primeiro dia de cada ciclo de tratamento.

Eventos adversos

Definições

[00313] Um "evento adverso (EA)" é definido como qualquer ocorrência médica inconveniente em um paciente ou paciente de investigação clínica que administra um produto farmacêutico e que não tem necessariamente que ter uma relação causal com os métodos de tratamento descritos aqui.

[00314] Um EA pode, portanto, ser qualquer sinal desfavorável e involuntário (por exemplo, um achado laboratorial anormal), sintoma ou doença temporalmente associado ao uso de um fármaco, quer seja ou não considerado relacionado ao fármaco (*International Conference on Harmonisation (ICH) E2A guideline; Definitions and Standards for Expedited Reporting; 21 CFR 312.32 IND Safety Reporting*).

[00315] Os fatores abaixo são considerados ao determinar se se deve ou não registrar um resultado de teste ou condição médica como EA.

[00316] Qualquer nova ocorrência médica indesejável ou alteração desfavorável ou involuntária de uma condição pré-existente que ocorra durante ou após o tratamento com fármacos em estudo é registada como EA.

[00317] Complicações que ocorrem como resultado de intervenções obrigatórias pelo protocolo (por exemplo, procedimentos invasivos tal como biópsias) são registradas como EA.

[00318] Procedimentos eletivos ou tratamento rotineiramente agendado não são considerados EA. No entanto, um evento médico desfavorável que ocorra durante o procedimento eletivo pré-agendado é registrado como EA.

[00319] As condições de base não são consideradas EA, a menos que a condição piore após a administração de fármacos em estudo. Qualquer alteração avaliada como agravamento clinicamente significativo da doença a partir da linha de base deve ser documentada como EA. As condições de base presentes antes do consentimento são registradas como história clínica.

[00320] Anomalias laboratoriais clinicamente significativas ou sinais vitais (por exemplo, necessidade de intervenção, cumprimento de critérios sérios, resultando na interrupção do estudo ou interrupção do tratamento do estudo, ou associados a sinais e sintomas) são

registados como EA. Se possível, os resultados laboratoriais anormais que correspondem à definição de EA são reportados como um diagnóstico clínico e não como o valor anormal em si (por exemplo, "anemia" em vez de "diminuição do hemograma").

[00321] Um "evento adverso grave (SAE)" é definido como um EA que satisfaz um dos seguintes critérios:

Tabela 8. Classificação de Eventos Adversos Graves

Fatal:	EA resultou em morte.
Risco de vida:	EA colocou o paciente em risco imediato de morte. Esta classificação não se aplica a um EA que, hipoteticamente, possa causar a morte se fosse mais grave.
Hospitalização:	EA exigiu ou prolongou uma internação hospitalar existente. Internações por procedimentos médicos ou cirúrgicos eletivos ou tratamentos planejados antes da assinatura do consentimento informado no estudo ou exames de rotina não são SAEs para este critério. A admissão em uma unidade paliativa ou em uma unidade de cuidados paliativos não é considerada uma hospitalização. Hospitalizações ou internações prolongadas para terapia programada do câncer subjacente ou estudo de doença alvo não precisam ser captadas como SAEs.
Inabilitante/Incapacitante:	Resultou em uma interrupção substancial e permanente da capacidade do paciente de realizar atividades da vida diária.
Anomalia congênita ou Defeito de nascença:	Um resultado adverso em uma criança ou feto de um paciente exposto ao fármaco de estudo ou o regime de tratamento do estudo antes da gravidez ou durante a gravidez.
Evento médico importante:	O EA não atendeu a nenhum dos critérios acima, porém poderia ter comprometido o paciente e ter exigido intervenção médica ou cirúrgica para impedir os resultados listados acima.

[00322] A "sobredose" é definida como a administração de uma quantidade de medicamento experimental administrada por administração ou cumulativamente acima da dose máxima, de acordo com o protocolo.

[00323] "Erro de medicação" refere-se a um erro não intencional na distribuição ou administração do medicamento experimental não de acordo com o protocolo descrito neste exemplo.

[00324] Entende-se por "uso indevido" qualquer situação em que o medicamento experimental seja intencional e inadequadamente usado de forma não de acordo com o protocolo.

[00325] Entende-se por "abuso" o uso persistente ou esporádico intencional excessivo do medicamento experimental, acompanhado de efeitos físicos ou psicológicos nocivos.

[00326] A informação relativa às sobredoses, erros de medicação, abuso e uso indevido é colhida como parte da informação sobre a dosagem do medicamento experimental e/ou como violação do protocolo, como necessário.

[00327] Qualquer EA associado a uma sobredose, erro de medicação, mau uso ou abuso de fármaco de estudo é registrada no eCRF de EA com o diagnóstico do EA.

[00328] Um "evento adverso (EA) de especial interesse" pode ser qualquer EA grave ou não grave que seja de interesse científico ou médico, como definido pelo patrocinador e específico do programa, para o qual o monitoramento contínuo e a comunicação rápida ao patrocinador podem ser apropriados.

[00329] Os seguintes EAs de especial interesse são comunicados ao patrocinador, independentemente dos critérios de gravidade ou causalidade regulamentares, no prazo de 24 horas.

Potencial lesão hepática induzida por fármacos

[00330] Qualquer caso potencial de lesão hepática induzida por fármacos, como avaliado pelos critérios laboratoriais da Lei de Hy, é considerado como um evento de especial interesse definido pelo protocolo. As seguintes anomalias laboratoriais definem potenciais casos da Lei de Hy: Elevações AST ou ALT > 3 X ULN com elevação

simultânea (dentro de 21 dias de elevações AST e/ou ALT) de bilirrubina total > 2 X a ULN, exceto em pacientes com síndrome de Gilbert documentada.

Disfunção sistólica assintomática do ventrículo esquerdo

[00331] Em geral, os declínios assintomáticos na LVEF não devem ser notificados como EA, uma vez que os dados da LVEF são colhidos separadamente no FCRE. Entretanto, um declínio assintomático na LVEF levando a uma mudança no tratamento de estudo ou interrupção do tratamento em estudo é considerado um evento de especial interesse e um evento adverso grave, e deve ser relatado ao patrocinador.

Edema Cerebral

[00332] Qualquer evento de edema cerebral não claramente atribuível à progressão da doença é relatado como um evento de interesse especial.

[00333] A gravidade do EA é classificada usando o Critério Terminológico Comum para Eventos Adversos (NCI CTCAE) do Instituto Nacional do Câncer, versão 4.03. Estes critérios são fornecidos na Tabela 12, no final deste exemplo.

[00334] A gravidade e a gravidade dos EA são avaliadas independentemente. A gravidade caracteriza a intensidade de um EA. A gravidade serve como um guia para o patrocinador para definir os requisitos de relato regulatório (veja definição de SAE acima).

[00335] A relação de um EA com todos os fármacos de estudo (tucatinibe/placebo, capecitabina e trastuzumabe) é avaliada usando as diretrizes apresentadas na Tabela 9 abaixo. Um EA para o qual não houve relação causal relatada requer acompanhamento para determinar a causalidade.

Tabela 9. Diretrizes de Relação Causal de EA

O EA/SAE é suspeito de ser causado pelo produto sob investigação com base em fatos, evidências, razões científicas e julgamento clínico?	
Relatado	A relação temporal do EA/SAE para a administração de produto sob investigação torna uma relação causal possível e outros fármacos, intervenções farmacêuticas ou condições subjacentes não fornecem explicação suficiente para o EA/SAE.
Não relatado	A relação temporal entre administração de produtos sob investigação e EA/SAE torna improvável uma relação causal ou outros fármacos, intervenções terapêuticas ou condições subjacentes fornecem uma explicação suficiente para o EA/SAE.

Procedimentos para Elicitar e Registrar Eventos Adversos

Eliciação de Eventos Adversos

[00336] O investigador avalia os pacientes quanto à ocorrência de EAs em todas as visitas programadas e não programadas. A ocorrência de EA é buscada pelo questionamento não direto do paciente a cada consulta. Os EAs também podem ser detectados quando são voluntários pelo doente durante e entre as visitas ou através de exame físico, ou outras avaliações.

[00337] Todos os EA comunicados pelo doente são analisados pelo investigador e devem ser registados nos documentos de origem e nos eCRFs de EA fornecidos.

Registo de Eventos Adversos

[00338] Independentemente da relação com o fármaco de estudo, todos os EA graves e não graves que ocorrem durante o período de referência definido pelo protocolo devem ser registados no eCRF. Os

SAEs que ocorrem entre o consentimento de pré-avaliação e o consentimento principal não precisam ser documentados, a menos que sejam causados por um procedimento de estudo (por exemplo, biópsia).

[00339] As seguintes informações são avaliadas e registradas no eCRF para cada EA: descrição do EA (incluindo datas de início e resolução), gravidade (veja definições acima), relação com cada fármaco em estudo (veja definições acima), resultado de cada evento, gravidade (veja definições acima) e medidas tomadas em relação a cada fármaco em estudo.

Diagnóstico vs. Sinais ou Sintomas

[00340] Sempre que possível, o investigador agrupa sinais ou sintomas que constituem um único diagnóstico sob um único termo de evento. Por exemplo, tosse, rinite e espirros podem ser agrupados como "infecção do trato respiratório superior". O agrupamento dos sintomas em um diagnóstico só é feito se cada sinal ou sintoma de componente for um componente clinicamente confirmado de um diagnóstico, tal como evidenciado por livros médicos padrão. Se qualquer aspecto de um sinal ou sintoma não se encaixar em um padrão clássico do diagnóstico, o sintoma individual será relatado como um evento separado.

Progressão da Malignidade Subjacente

[00341] Como a progressão da malignidade subjacente está sendo avaliada como uma variável de eficácia, não é relatada como EA ou SAE. A deterioração clínica sintomática devido à progressão da doença, determinada pelo investigador, também não é relatada como EA ou SAE.

[00342] Entretanto, sintomas clínicos de progressão podem ser relatados como EAs ou SAEs se o sintoma não puder ser determinado exclusivamente devido à progressão da malignidade subjacente ou

não se encaixar no padrão de progressão esperado para a doença de estudo. Além disso, as complicações da progressão da malignidade subjacente são relatadas como EAs ou SAEs.

Períodos de Notificação e Acompanhamento de Eventos Adversos e Eventos Adversos Graves

[00343] Todos os EAs identificados durante o estudo clínico são relatados desde o momento em que o paciente assina o consentimento informado até a consulta de acompanhamento de 30 dias (tucatinibe/placebo, capecitabina ou trastuzumabe).

[00344] Qualquer SAE que ocorra após o paciente interromper o tratamento em estudo considerado pelo investigador como relacionado a qualquer fármaco de estudo é relatado ao patrocinador.

[00345] Todos os EAs e SAEs de interesse especial são acompanhados até que o evento agudo tenha se resolvido ou estabilizado, mesmo que o paciente interrompa o tratamento de estudo antes da resolução do SAE. EAs não graves são acompanhados de acordo com o período do relatório, como observado acima.

[00346] Se um EA não grave estiver em curso na Visita de Acompanhamento de 30 dias, o EA é registado como em curso.

Eventos Adversos Graves e Eventos de Procedimentos de Relato de Interesse Especial

[00347] Todos os SAEs/EOIs, independentemente da relação com um fármaco de estudo que ocorra após a primeira administração de um fármaco de estudo, devem ser comunicados ao patrocinador em um formulário de SAE/EOI no prazo de 24 horas após a descoberta do evento. Um SAE que ocorre após o consentimento livre e esclarecido, porém antes da administração do fármaco de estudo e possivelmente relacionada a um procedimento protocolar também deve ser relatada ao patrocinador dentro de 24 horas após a descoberta do evento. Qualquer nova informação ou informação de acompanhamento relativa

aos SAEs/EOIs anteriormente notificados é comunicada ao patrocinador no prazo de 24 horas após tomar conhecimento da informação nova ou de acompanhamento.

[00348] Para relatórios iniciais de SAEs/EOIs, os detalhes de casos disponíveis devem ser registrados em um formulário de AEs/EOI. No mínimo, estão incluídos: número de pacientes, termo(s) de EA (incluindo critérios sérios e data de início), tratamento do estudo e avaliação da causalidade.

[00349] Os processos para o relato e documentação de SAEs e EOIs são fornecidos no dossiê do estudo. Os investigadores são responsáveis por relatar estes eventos ao seu CRI e/ou IEC de acordo com as leis e regulamentos institucionais federais e locais.

[00350] Informações novas ou de acompanhamento devem ser enviadas por fax para o departamento de segurança clínica do patrocinador. Preocupações médicas ou perguntas sobre segurança são direcionadas ao monitor médico.

[00351] Os fatores abaixo são considerados ao registrar os SAEs.

[00352] A morte é o resultado de um evento. O evento que resultou na morte é registrado e relatado em um formulário SAE/EOI e no eCRF.

[00353] Para hospitalizações, procedimentos cirúrgicos ou diagnósticos, a doença que levou ao procedimento cirúrgico ou diagnóstico é registrada como um SAE, não o procedimento em si.

Relatório de Segurança do Patrocinador às Autoridades Reguladoras

[00354] Os investigadores devem comunicar todos os SAEs ao patrocinador. O patrocinador conduz relatórios de segurança para autoridades reguladoras, CRIs e CEIs como exigido pelos requisitos de relatórios regulamentares locais. Os SAEs avaliados como relacionados e inesperados (como por IB) ao tucatinibe/placebo não

são cegos pelo patrocinador para identificar o tratamento do estudo e são relatados de acordo com os requisitos de relatórios regulamentares locais. Os investigadores recebem todos os relatórios expedidos de forma cega.

Relato de Gravidez

[00355] Casos de gravidez são relatados até 6 meses após a última dose do fármaco de estudo (tucatinibe, capecitabina ou trastuzumabe, o que for mais recente). Se uma paciente ou o parceiro feminino de um paciente do sexo masculino engravidar durante a participação no estudo, o patrocinador é notificado. Se uma participante do estudo engravidar durante a administração do fármaco, o tratamento é interrompido.

[00356] O investigador relata todas as gestações dentro de 24 horas ao patrocinador, incluindo as parceiros de pacientes do sexo masculino. O patrocinador pede uma avaliação de acompanhamento da gravidez, feto e criança.

[00357] O aborto, seja acidental, terapêutico ou espontâneo, é relatado como SAE. Anomalia congênita ou defeitos congênitos de nascimento também são relatados como um SAE, como descrito acima. Todas as gestações são monitoradas por toda a duração; todos os desfechos perinatais e neonatais são relatados. Os bebês são acompanhados durante um mínimo de 8 semanas. A gravidez é relatada ao departamento de segurança clínica do patrocinador em um Formulário de Relato de Gravidez.

Tabela 10. Fortes inibidores e Indutores Selecionados de CYP2C8 e Suas Meia Vidas de Eliminação

Fármaco ^{a, b}	Eliminação Meia vida (horas)
Fortes inibidores	
Genfibrozil	uma a duas horas
Montelucaste	3 a 6 horas (inserção de fármaco)
Quercetina	< duas horas
Pioglitazona	3 a 7 horas
Rosiglitazona	16 a 24 horas
Trimetoprim	8 a 10 horas
Forte indutor	
Rifampina	3 a 5 horas
FDA. "Desenvolvimento de Fármaco e Interações de Fármaco: Tabela de Substratos, Inibidores e Indutores" (www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/DrugInteractionsLabeling/ucm093664.htm#potency). b. EMA. "Guideline on the investigation of drug interactions" www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/07/WC500129606.pdf	

Tabela 11. Inibidores Fortes e Moderados Selecionados de CYP3A4 e Suas Meia Vidas de Eliminação

Fármaco ^{a, b, c}	Eliminação Meia vida (horas)
Fortes inibidores	
Cloramfenicol	4 horas
Antibióticos Macrólideos	
Claritromicina,	3 a 7 horas
Eritromicina	2 horas
Telitromicina	10 horas
Antifúngicos de Azol	
Itraconazol	21 horas dose única, 64 horas estado constante
cetoconazol (sistêmico)	2–8 horas
Voriconazol	Dependente de dose
Danazol	24 a 26 horas
Nefazodona	2 a 4 horas
Fortes indutores	
Barbitúricos	Variável
Carbamazepina	25 a 65 horas
Fenitoína	7 a 42 horas
Rifampina	3 a 4 horas
St. John's Wort	9 a 43 horas
FDA. "Desenvolvimento de Fármaco e Interações de Fármaco: Tabela de Substratos, Inibidores e Indutores" (http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/DrugInteractionsLabeling/ucm093664.htm#potency).	
EMA. "Guideline on the investigation of drug interactions" www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/07/WC500129606.pdf	
c. Fortes inibidores de CYP3A são definidos como aqueles fármacos que aumentam a AUC de midazolam oral ou outros substratos de CYP3A \geq 5 vezes. Ritonavir, indinavir, nelfinavir, atazanavir, e saquinavir são também fortes inibidores de CYP3A3, porém não seriam usados neste estudo, visto que pacientes com HIV conhecido são excluídos.	

**Tabela 12. Escala de Graduação de Gravidade de Evento Adverso
(CTCAE Versão 4.03)**

Gravidade	Grau	Descrição
Branda	1	Sintomas assitomáticos ou brandos; observações clínicas ou diagnósticas apenas; intervenção não indicada.
Moderada	2	Intervenção mínima, local ou não invasiva indicada; limitando as atividades instrumentais da vida diária (ADL) apropriadas à idade. ADL instrumental refere-se a preparar refeições, comprar mantimentos ou roupas, usar o telefone, administrar dinheiro, etc.
Grave	3	Medicamente significativo, porém não imediatamente com risco de vida; hospitalização ou prolongamento da hospitalização indicada; incapacitante; limitando a ADL de autocuidado. As ADLs de autocuidado referem-se a tomar banho, vestir-se e despir-se, alimentar-se, usar o banheiro, tomar medicamentos e não acamado.
Risco à vida	4	Consequências com risco de vida; intervenção urgente indicada.
morte	5	Morte relacionada ao evento adverso.

Tabela 13. Fármacos Aceitos ou Possivelmente Associados com Risco de Prolongamento QT ou Torsade de Pointes

	Anti-infecciosos	Antipsicóticos	Analgésicos opioides	Anti-histaminas
Acossiação aceita	Clarithromicina Eritromicina Cloroquina Pentamidina	Haloperidol Clorpromazina	Metadona	Terfaenadina
Possivelmente associados	Azitromicina Roxitromicina Telitromicina Moxifloxacina Amantadina	Resperidona Quetiapina Sertinadol Zisprasidona Lítio Clozapina		

	Antidepressivos	Antieméticos/fármacos de motilidade gástrica	Anti-câncer	Anti-arrítmicos
Associação aceita		Domperidona Cisaprida		Amiodarone Sotalol Disopiramide Dofetilida Procaínamida Quinidina
Possivelmente associados	Escitalopram Venlaxafina	Ondansetron Dolasteron Granisetron	Tamoxifeno Nilotinibe Lapatinibe	

[00358] Orientação para a indústria, E14 Avaliação clínica do prolongamento do intervalo QT/QTc e potencial pró-arrítmico para fármacos não antiarrítmicos. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) Outubro de 2005, ICH. Geoffrey K Isbister and Colin B Page. Drug induced QT prolongation: the measurement and assessment of the QT interval in clinical practice. Br J Clin Pharmacol. Julho de 2013; 76(1): 48–57.

Glossário e termos

5FU	5-fluorouracil
ADL	Atividades da vida diária
EA	Evento adverso
ALT/SGPT	alanina aminotransferase/glutâmico-piruvato transaminase sérica
ANC	Contagem de neutrófilo absoluta
anti-HBc	anticorpos para o núcleo de Hepatite B
anti-HCV	anticorpos para o vírus da Hepatite C
API	Ingrediente farmacêutico ativo
aPTT	Tempo de tromboplastina parcial ativada
AR	Reação adversa
AST/SGOT	aspartato aminotransferase/transaminase glutâmica-oxaloacética sérica
AUC	Área sob a curva
BID	duas vezes por dia
BUN	Nitrogênio de ureia sanguínea
CBC	Contagem de sangue completa
CBR	Taxa de benefício clínico

CHF	Insuficiência cardíaca congestiva
CI	Intervalo de confidênciа
C _{max}	Concentração máxima observada
SNC	Sistema nervoso central
CR	Resposta Completa
CT	Tomografia computadorizada
CTCAE	Critérios de Toxicidade comuns para Eventos Adversos
ctDNA	DNA de tumor circulante
DCC	Centro de coordenação de dados
DDI	Interação fármaco-fármaco
DFS	sobrevida sem doença
DMC	Comitê de monitoramento de dados
DNA	Ácido deoxirribonucleico
DOR	Duração de resposta
ECG	Eletrocardiograma
ECHO	Ecocardiograma
ECOG PS	Estado do desempenho do Grupo de Cooperativa Oriental de Oncologia
eCRF	Forma de relatório de caso eletrônica
EGFR	Receptor de fator de crescimento epidérmico
EOI	Evento de interesse
EU	União Europeia
FDA	Administração de alimento e fármaco
FISH	Hibridização de fluorescência <i>in situ</i>
GCP	Boa Prática Clínica
GI	Gastrointestinal
HBsAg	Antígeno de Superfície de hepatite B

HC	Health Canada
Hct	Hemató crito
HER1	receptor de fator de crescimento epidérmico humano 1
HER2	receptor de fator de crescimento epidérmico humano 2
HER2+	receptor de fator de crescimento epidérmico humano 2 positivo
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HR	Relação de risco
IAR	Reação associada com infusão
IB	Brochura do Investigador
ICF	Forma de Consentimento Informado
ICH	Conferência Internacional sobre Harmonização
IHC	Imuno-histoquímica
ILD	Doença pulmonar intersticial
INR	Relação internacional normalizada
IUD	Dispositivo intrauterino
IV	Intravenoso
IRB/IEC	Institutional Review Board/Independent Ethics Committee
IRT	Tecnologia de resposta interativa
ITT	Intenção de tratar
kg	Quilograma
LDH	lactato desidrogenase
LFT	Teste de função hepática
LMD	Doença leptomeningeal
LVEF	Fração de Ejeção ventricular Esquerda
MedDRA	Dicionário Médico para Atividades regulatórias
mg	Miligrama

mL	Mililitro
mm	Milímetro
MRI	Imageamento de ressonância magnética
mRNA	Ácido ribonucleico mensageiro
MTD	Dose máxima tolerada
MUGA	Varredura de aquisição de múltiplos <i>gated</i>
NCI	Instituto Nacional do câncer
ORR	taxa de resposta objetiva
OS	sobrevida global
PD	Doença progressiva
PET	Tomografia de emissão de positron
PFS	Sobrevida livre de progressão
P-gp	P-glicoproteína
PIC	Pó em cápsula
PK	Farmacocinéticos
PO	administração oral
PPE	Eritrodisaestesia palmar-plantar
PR	Resposta parcial
PT	Tempo de protrombina
PVP-VA	Copolímero de polivinilpirrolidina-acetato de vinila
QTc	QT corrigido
RANO-BM	Avaliação de resposta em Neuro-Oncologia – Metástase cerebral
RD	Dose recomendada
RECIST	Critério de Avaliação de Resposta em Tumores sólidos
RNA	Ácido ribonucleico
RP2D	Dose de fase 2 recomendada

SAE	Evento adverso grave
SAP	Plano de análise estatística
SD	Doença estável
SOC	Classe do órgão de sistema
SRS	Radiocirurgia estereotática
SUSAR	Reação adversa grave suspeita, inesperada
T-DM1	ado-trastuzumabe entansina ou trastuzumabe entansina
TEAE	Evento adverso urgente de tratamento
TKI	Inibidor de tirosina cinase
UGT1A1	UDP-glicuronosiltransferase 1A1
ULN	Limite superior de normal
WBRT	Terapia de radiação de cérebro completo

Referências

- [00359] Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase Nº. 10 [Internet]. International Agency for Research on Cancer. 2010 [citado em 6 de Junho de 2013]. Disponível de: globocan.iarc.fr.
- [00360] Group USCSW. United States Cancer Statistics: 1999–2009 Incidence and Mortality Web-based Report. In: Health and Human Services CfDCaP, and National Cancer Institute, editor. Atlanta, GA2013.
- [00361] Owens MA, Horten BC, Da Silva MM. HER2 amplification ratios by fluorescence in situ hybridization and correlation with immunohistochemistry in a cohort of 6556 breast cancer tissues. Clinical breast cancer. 2004;5(1):63-9.
- [00362] Giordano SH, Temin S, Kirshner JJ, Chandarlapaty S, Crews JR, Davidson NE, *et al.* Systemic therapy for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast

- cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2014;32(19):2078-99.
- [00363] Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science.* 1987;235(4785):177-82.
- [00364] Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, *et al.* Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *The New England journal of medicine.* 2001;344(11):783-92.
- [00365] Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, *et al.* Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *The New England journal of medicine.* 2012;367(19):1783-91.
- [00366] Baselga J, Cortes J, Kim SB, Im SA, Hegg R, Im YH, *et al.* Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *The New England journal of medicine.* 2012;366(2):109-19.
- [00367] Geyer CE, Forster J, Lindquist D, Chan S, Romieu CG, Pienkowski T, *et al.* Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *The New England journal of medicine.* 2006;355(26):2733-43.
- [00368] (lapatinib) T. [package insert]: Novartis; 2015 [citado em 2015]. Disponível de: www.gsksource.com/pharma/content/dam/GlaxoSmithKline/US/en/Prescribing_Information/Tykerb/pdf/TYKERB-PI-PIL.PDF.
- [00369] Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, Gutheil JC, Harris LN, Fehrenbacher L, *et al.* Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2002;20(3):719-26.

- [00370] Lu Y, Zi X, Zhao Y, Mascarenhas D, Pollak M. Insulin-like growth factor-I receptor signaling and resistance to trastuzumab (Herceptin). *Journal of the National Cancer Institute*. 2001;93(24):1852-7.
- [00371] Scaltriti M, Rojo F, Ocana A, Anido J, Guzman M, Cortes J, *et al.* Expression of p95HER2, a truncated form of the HER2 receptor, and response to anti-HER2 therapies in breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2007;99(8):628-38.
- [00372] Pohlmann PR, Mayer IA, Mernaugh R. Resistance to Trastuzumab in Breast Cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2009;15(24):7479-91.
- [00373] Nahta R, Esteva FJ. HER2 therapy: molecular mechanisms of trastuzumab resistance. *Breast cancer research : BCR*. 2006;8(6):215.
- [00374] Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H, Di Cosimo S, de Azambuja E, Aura C, *et al.* Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet*. 2012;379(9816):633-40.
- [00375] Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, Rugo H, Sledge G, Koehler M, *et al.* Randomized study of Lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(7):1124-30.
- [00376] Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, Rugo HS, Sledge G, Aktan G, *et al.* Overall survival benefit with lapatinib in combination with trastuzumab for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: final results from the EGF104900 Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the*

- American Society of Clinical Oncology. 2012;30(21):2585-92.
- [00377] Network NCC. NCCN Guidelines® & Clinical Resources 2013 [citado em 15 de Agosto de 2013]. Disponível de: www.nccn.org.
- [00378] Clayton AJ, Danson S, Jolly S, Ryder WD, Burt PA, Stewart AL, *et al.* Incidence of cerebral metastases in patients treated with trastuzumab for metastatic breast cancer. British journal of cancer. 2004;91(4):639-43.
- [00379] Goldhirsch A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ, de Azambuja E, Procter M, Suter TM, *et al.* 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial. Lancet. 2013;382(9897):1021-8.
- [00380] Pestalozzi BC, Holmes E, de Azambuja E, Metzger-Filho O, Hogge L, Scullion M, *et al.* CNS relapses in patients with HER2-positive early breast cancer who have and have not received adjuvant trastuzumab: a retrospective substudy of the HERA trial (BIG 1-01). The Lancet Oncology. 2013;14(3):244-8.
- [00381] Lin NU, Bellon JR, Winer EP. CNS metastases in breast cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2004;22(17):3608-17.
- [00382] Ekenel M, Hormigo AM, Peak S, Deangelis LM, Abrey LE. Capecitabine therapy of central nervous system metastases from breast cancer. Journal of neuro-oncology. 2007;85(2):223-7.
- [00383] Ramakrishna N, Temin S, Chandarlapaty S, Crews JR, Davidson NE, Esteva FJ, *et al.* Recommendations on disease management for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer and brain metastases: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2014;32(19):2100-8.
- [00384] Entende-se que os exemplos e modalidades descritos aqui

são apenas para propósitos ilustrativos e que várias modificações ou alterações à luz serão sugeridas para pessoas versadas na técnica e sejam incluídas dentro do espírito e âmbito deste pedido e escopo das reivindicações anexas. Todas as publicações, patentes, pedidos de patentes e números de acesso de sequências citados aqui são incorporados por referência em sua totalidade para todos propósitos.

REIVINDICAÇÕES

1. Método para o tratamento ou melhora dos efeitos de um câncer HER2 positivo em um indivíduo, caracterizado pelo fato de o método compreender:

administrar uma terapia de combinação compreendendo um anticorpo anti-HER2 e tucatinibe, desse modo tratando o câncer HER2 positivo.

2. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a terapia de combinação também compreende um agente quimioterapêutico.

3. Método de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que o agente quimioterapêutico é um antimetabólito.

4. Método de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que o antimetabólito é um membro selecionado do grupo que consiste em capecitabina, carmofur, doxidluridina, fluorouracila, tegafur, e uma combinação dos mesmos.

5. Método de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que o antimetabólito é capecitabina.

6. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que o câncer é selecionado do grupo que consiste em câncer colorretal, câncer esofágico, câncer gástrico, colangiocarcinoma, câncer pulmonar de célula não pequena, câncer de bexiga, câncer biliar, câncer de mama, e uma combinação dos mesmos.

7. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que o câncer é um câncer não ressecável, localmente avançado ou um câncer metastático.

8. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo fato de que o câncer é câncer de mama.

9. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de que o indivíduo teve tratamento anterior com trastuzumabe, pertuzumabe, e T-DM1.

10. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de que o anticorpo anti-HER2 é um membro selecionado do grupo que consiste em trastuzumabe, pertuzumabe, ado-trastuzumabe entansina, margetuximabe, e uma combinação dos mesmos.

11. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de que o anticorpo anti-HER2 é trastuzumabe.

12. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de que o anticorpo anti-HER2 é uma combinação de trastuzumabe e pertuzumabe.

13. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 10 a 12, caracterizado pelo fato de que o antimetabólito é capecitabina

14. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, caracterizado pelo fato de que a administração do anticorpo anti-HER2 é antes, durante ou após a administração de tucatinibe.

15. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, caracterizado pelo fato de que o câncer compreende uma célula que tem um genótipo KRAS no exón 2 do tipo selvagem.

16. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15, caracterizado pelo fato de que o câncer compreende uma célula que tem a um genótipo NRAS do tipo selvagem.

17. Método de acordo com qualquer uma das

reivindicações 1 a 16, caracterizado pelo fato de que o câncer compreende uma célula que tem um genótipo BRAF do tipo selvagem.

18. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 17, caracterizado pelo fato de que o indivíduo tem um câncer que é reincidente ou refratário a um padrão de cuidado.

19. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 18, caracterizado pelo fato de que o tratamento do indivíduo resulta em um índice de inibição de crescimento de tumor (TGI) de pelo menos cerca de 85%.

20. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 19, caracterizado pelo fato de que o tratamento do indivíduo resulta em um índice de TGI de cerca de 100%.

21. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 20, caracterizado pelo fato de que a combinação do anticorpo anti-HER2 e tucatinibe é sinérgica.

22. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 21, caracterizado pelo fato de que o tratamento do indivíduo resulta em um índice de TGI que é maior do que o índice de TGI observado quando usando um anticorpo anti-HER2 ou tucatinibe sozinho.

23. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 22, caracterizado pelo fato de que uma dose de tucatinibe é de cerca de 3 a 7 mg por kg do peso corporal do indivíduo duas vezes por dia.

24. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 22, caracterizado pelo fato de que uma dose de tucatinibe é de cerca de 300 mg duas vezes por dia.

25. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 24, caracterizado pelo fato de que uma dose do

anticorpo anti-HER2 é de cerca de 6 mg a 8 mg por kg do peso corporal do indivíduo uma vez a cada três semanas.

26. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 24, caracterizado pelo fato de que uma dose do anticorpo anti-HER2 é de cerca de 600 mg uma vez a cada três semanas.

27. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 26, caracterizado pelo fato de que o tucatinibe ou o anticorpo anti-HER2 é administrado oralmente.

28. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 27, caracterizado pelo fato de que o antimetabólito é administrado oralmente.

29. Método de acordo com a reivindicação 28, caracterizado pelo fato de que uma dose do antimetabólito é de cerca de 1.000 mg por m² da área de superfície corporal do indivíduo duas vezes por dia.

30. Método de acordo com a reivindicação 28 ou 29, caracterizado pelo fato de que o anticorpo anti-HER2 é administrado intravenosamente ou subcutaneamente.

31. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 30, caracterizado pelo fato de que um ou mais efeitos terapêuticos no indivíduo são melhorados após a administração de a terapia de combinação com relação a uma linha de base.

32. Método de acordo com a reivindicação 31, caracterizado pelo fato de que o um ou mais efeitos terapêuticos é selecionado de o grupo que consiste em: tamanho de um tumor derivado do câncer, taxa de resposta objetiva, duração de resposta, tempo para resposta, sobrevivência livre de progressão, e sobrevivência global.

33. Método de acordo com a reivindicação 32,

caracterizado pelo fato de que o tamanho de um tumor derivado do câncer é reduzido em pelo menos cerca de 10%, pelo menos cerca de 15%, pelo menos cerca de 20%, pelo menos cerca de 25%, pelo menos cerca de 30%, pelo menos cerca de 35%, pelo menos cerca de 40%, pelo menos cerca de 45%, pelo menos cerca de 50%, pelo menos cerca de 60%, pelo menos cerca de 70%, ou pelo menos cerca de 80% com relação ao tamanho do tumor derivado do câncer antes da administração da terapia de combinação.

34. Método de acordo com a reivindicação 32, caracterizado pelo fato de que a taxa de resposta objetiva é pelo menos cerca de 20%, pelo menos cerca de 25%, pelo menos cerca de 30%, pelo menos cerca de 35%, pelo menos cerca de 40%, pelo menos cerca de 45%, pelo menos cerca de 50%, pelo menos cerca de 60%, pelo menos cerca de 70%, ou pelo menos cerca de 80%.

35. Método de acordo com a reivindicação 32, caracterizado pelo fato de que o indivíduo exibe sobrevivência livre de progressão de pelo menos cerca de 1 mês, pelo menos cerca de 2 meses, pelo menos cerca de 3 meses, pelo menos cerca de 4 meses, pelo menos cerca de 5 meses, pelo menos cerca de 6 meses, pelo menos cerca de 7 meses, pelo menos cerca de 8 meses, pelo menos cerca de 9 meses, pelo menos cerca de 10 meses, pelo menos cerca de 11 meses, pelo menos cerca de 12 meses, pelo menos cerca de dezoito meses, pelo menos cerca de dois anos, pelo menos cerca de três anos, pelo menos cerca de quatro anos, ou pelo menos cerca de cinco anos após administração da terapia de combinação.

36. Método de acordo com a reivindicação 32, caracterizado pelo fato de que o indivíduo exibe sobrevivência global de pelo menos cerca de 1 mês, pelo menos cerca de 2 meses, pelo menos cerca de 3 meses, pelo menos cerca de 4 meses, pelo menos cerca de 5 meses, pelo menos cerca de 6 meses, pelo menos cerca

de 7 meses, pelo menos cerca de 8 meses, pelo menos cerca de 9 meses, pelo menos cerca de 10 meses, pelo menos cerca de 11 meses, pelo menos cerca de 12 meses, pelo menos cerca de dezoito meses, pelo menos cerca de dois anos, pelo menos cerca de três anos, pelo menos cerca de quatro anos, ou pelo menos cerca de cinco anos após administração da terapia de combinação.

37. Método de acordo com a reivindicação 32, caracterizado pelo fato de que a duração de resposta ao conjugado de anticorpo-fármaco é pelo menos cerca de 1 mês, pelo menos cerca de 2 meses, pelo menos cerca de 3 meses, pelo menos cerca de 4 meses, pelo menos cerca de 5 meses, pelo menos cerca de 6 meses, pelo menos cerca de 7 meses, pelo menos cerca de 8 meses, pelo menos cerca de 9 meses, pelo menos cerca de 10 meses, pelo menos cerca de 11 meses, pelo menos cerca de 12 meses, pelo menos cerca de dezoito meses, pelo menos cerca de dois anos, pelo menos cerca de três anos, pelo menos cerca de quatro anos, ou pelo menos cerca de cinco anos após administração da terapia de combinação.

38. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 37, caracterizado pelo fato de que o indivíduo possui um ou mais eventos adversos e é também administrado um agente terapêutico adicional para eliminar ou reduzir a gravidade de um ou mais eventos adversos.

39. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 38, caracterizado pelo fato de que o indivíduo está em risco de desenvolver um ou mais eventos adversos e é também administrado um agente terapêutico adicional para prevenir ou reduzir a gravidade de um ou mais eventos adversos.

40. Método de acordo com a reivindicação 38 ou 39, caracterizado pelo fato de que o um ou mais eventos adversos é um evento adverso de grau 2 ou maior.

41. Método de acordo com a reivindicação 40, caracterizado pelo fato de que o um ou mais eventos adversos é um evento adverso de grau 3 ou maior.

42. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 38 a 41, caracterizado pelo fato de que o um ou mais eventos adversos é um evento adverso grave.

43. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 42, caracterizado pelo fato de que o indivíduo é um humano.

44. Método para o tratamento de um câncer HER2 positivo em um indivíduo que exibiu um evento adverso após início do tratamento com uma terapia de combinação compreendendo um anticorpo anti-HER2 e tucatinibe em um nível de dosagem inicial, caracterizado pelo fato de compreender administrar ao indivíduo a terapia de combinação em um nível de dosagem reduzida.

45. Método de acordo com a reivindicação 44, caracterizado pelo fato de que a terapia de combinação também compreende um agente quimioterapêutico.

46. Método de acordo com a reivindicação 45, caracterizado pelo fato de que o agente quimioterapêutico é um antimetabólito.

47. Método de acordo com a reivindicação 46, caracterizado pelo fato de que o antimetabólito é um membro selecionado do grupo que consiste em capecitabina, carmofur, doxidluridina, fluorouracila, tegafur, e uma combinação dos mesmos.

48. Método de acordo com a reivindicação 47, caracterizado pelo fato de que o antimetabólito é capecitabina.

49. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 44 a 48, caracterizado pelo fato de que o um ou mais eventos adversos é um evento adverso de grau 2 ou maior.

50. Método de acordo com a reivindicação 49, caracterizado pelo fato de que o um ou mais eventos adversos é um evento adverso de grau 3 ou maior.

51. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 44 a 50, caracterizado pelo fato de que o evento adverso é hepatotoxicidade.

52. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 44 a 50, caracterizado pelo fato de que o evento adverso é disfunção ventricular esquerda.

53. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 44 a 50, caracterizado pelo fato de que o evento adverso é prolongamento do intervalo QTc.

54. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 44 a 53, caracterizado pelo fato de que o câncer é um câncer não ressecável, localmente avançado ou um câncer metastático.

55. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 44 a 54, caracterizado pelo fato de que o câncer é câncer de mama.

56. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 44 a 55, caracterizado pelo fato de que o indivíduo teve tratamento anterior com trastuzumabe, pertuzumabe, e T-DM1.

57. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 44 a 56, caracterizado pelo fato de que o nível de dosagem inicial de tucatinibe é de cerca de 300 mg duas vezes por dia.

58. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 44 a 57, caracterizado pelo fato de que o nível de dosagem reduzida de tucatinibe é de cerca de 250 mg duas vezes por dia.

59. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 44 a 57, caracterizado pelo fato de que o nível de dosagem reduzida de tucatinibe é de cerca de 200 mg duas vezes por dia.

60. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 44 a 57, caracterizado pelo fato de que o nível de dosagem reduzida de tucatinibe é de cerca de 150 mg duas vezes por dia.

61. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de compreender um anticorpo anti-HER2, tucatinibe, um agente quimioterapêutico, e um veículo farmaceuticamente aceitável.

62. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 61, caracterizada pelo fato de que o anticorpo anti-HER2 é um membro selecionado do grupo que consiste em trastuzumabe, pertuzumabe, ado-trastuzumabe entansina, margetuximabe, e uma combinação dos mesmos.

63. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 61 ou 62, caracterizada pelo fato de que o anticorpo anti-HER2 é trastuzumabe.

64. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 61 ou 62, caracterizada pelo fato de que o anticorpo anti-HER2 é uma combinação de trastuzumabe e pertuzumabe.

65. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 61 a 64, caracterizada pelo fato de que o agente quimioterapêutico é capecitabina.

66. *Kit* para o tratamento ou melhora dos efeitos de um câncer HER2 positivo em um indivíduo, caracterizado pelo fato de o kit compreender a composição farmacêutica como definida em qualquer uma das reivindicações 61 a 65.

67. *Kit* de acordo com a reivindicação 66, caracterizado pelo fato de também compreender instruções para uso.

68. *Kit* de acordo com a reivindicação 66 ou 67, caracterizado pelo fato de também compreender um ou mais reagentes.

FIG. 1

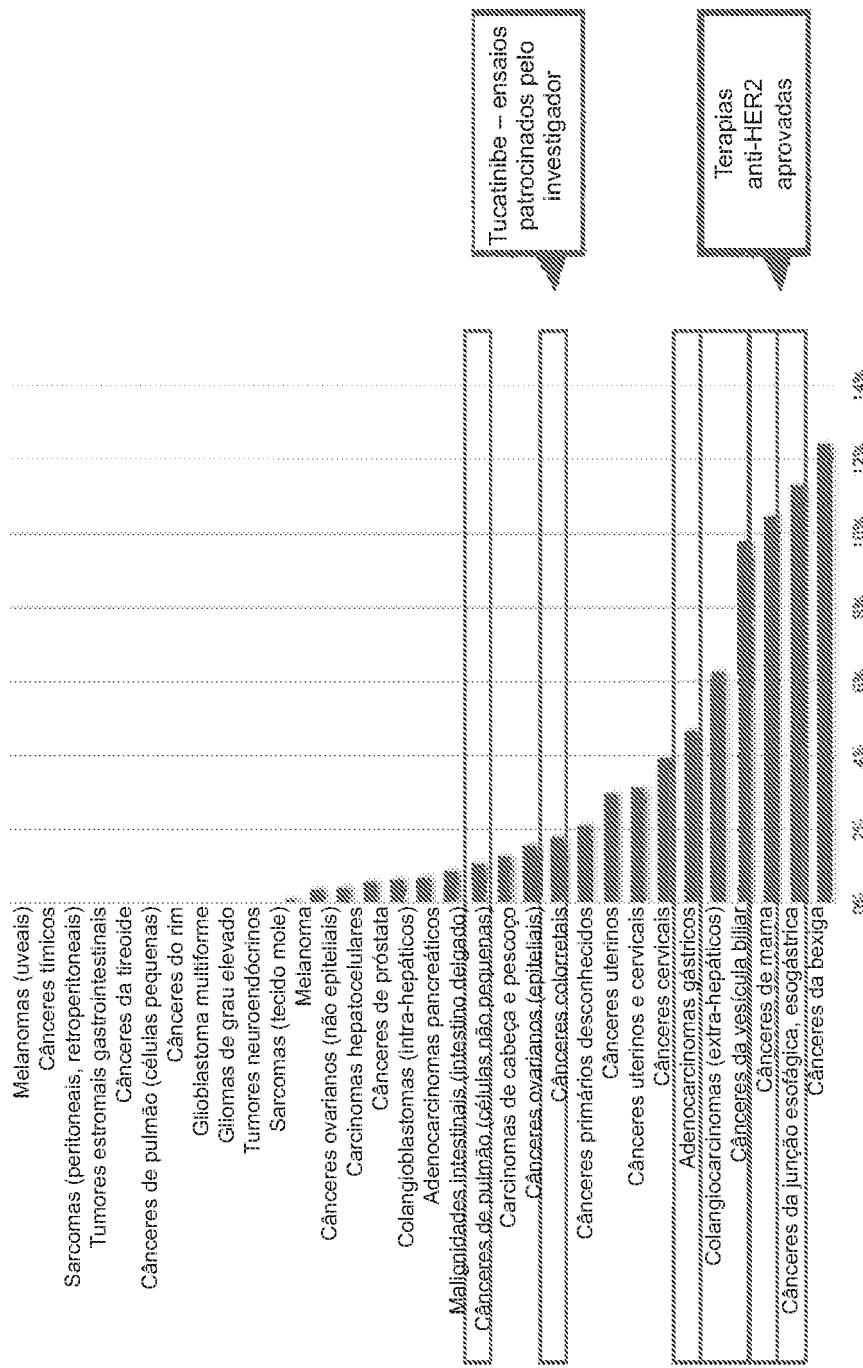


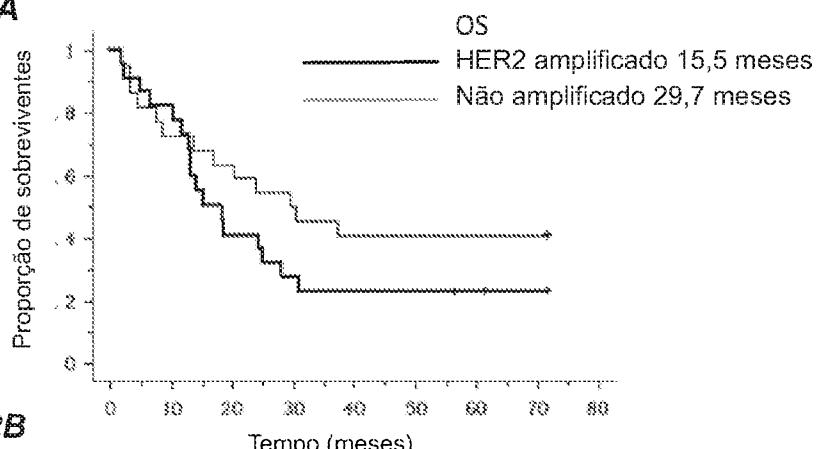
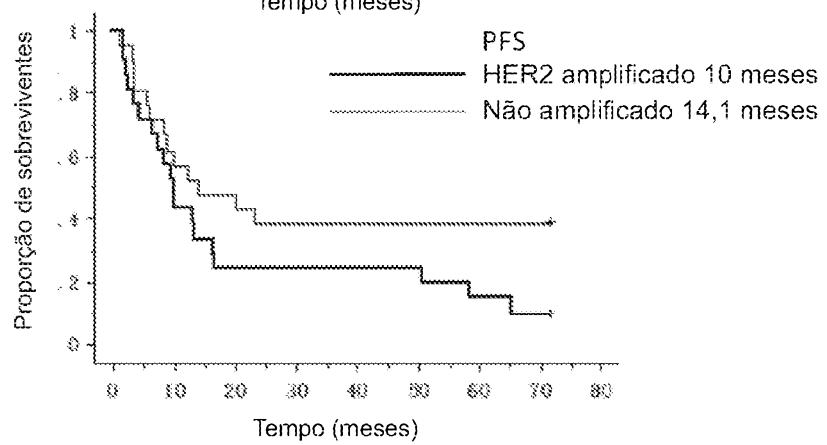
FIG. 2A**FIG. 2B**

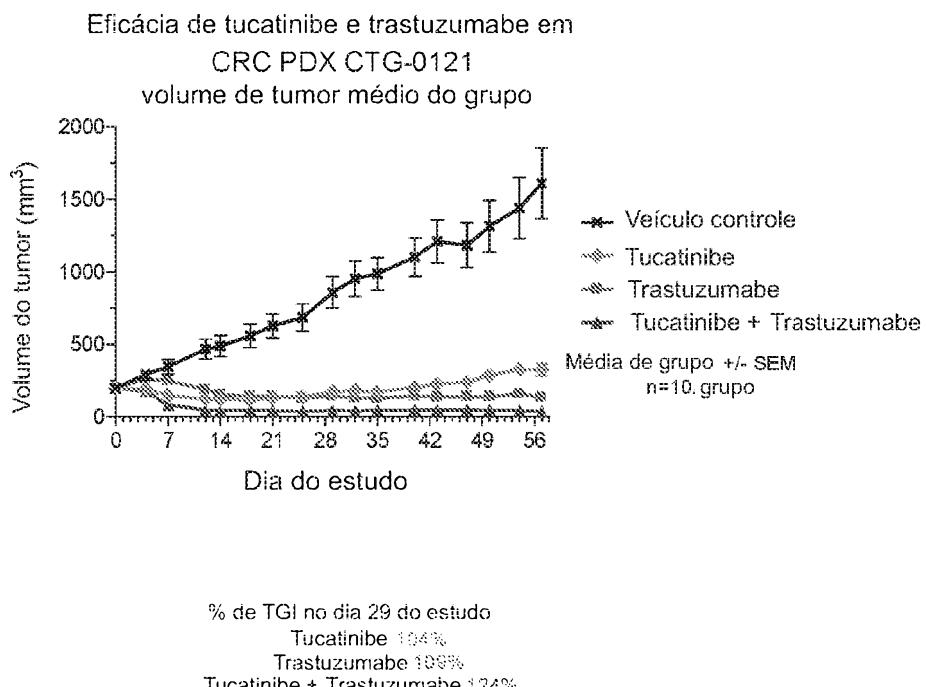
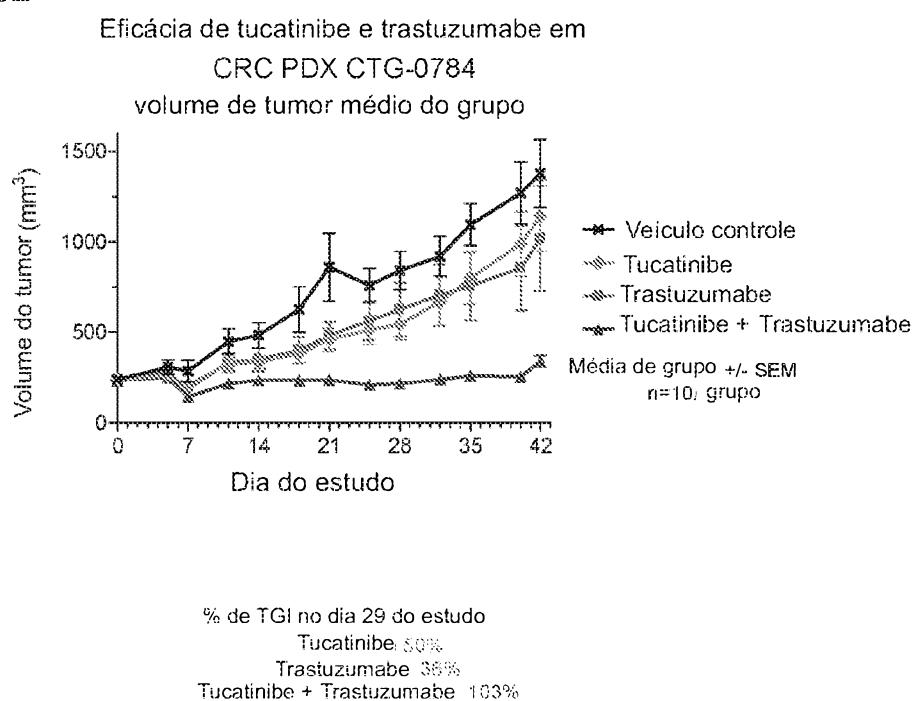
FIG. 3A**FIG. 3B**

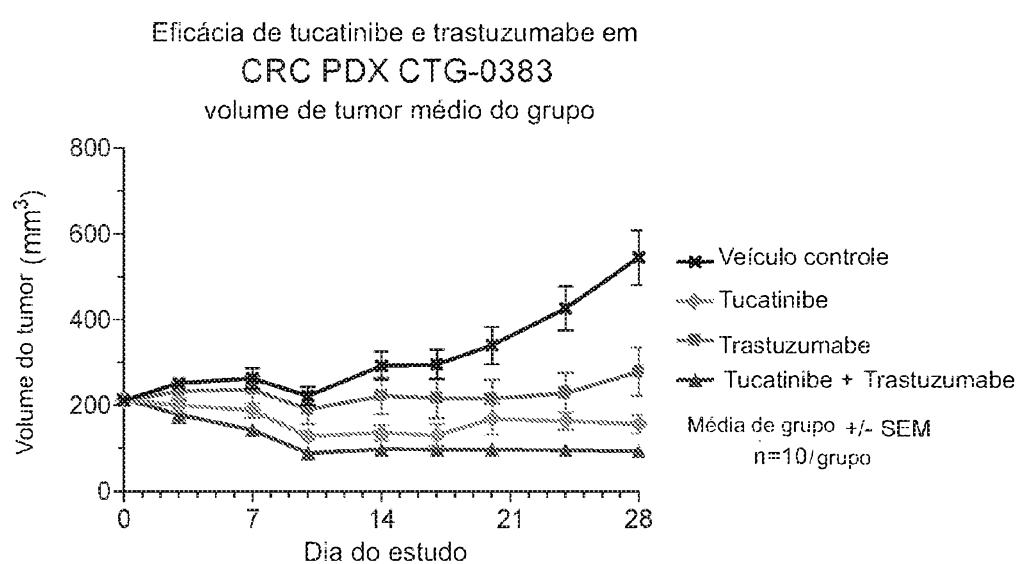
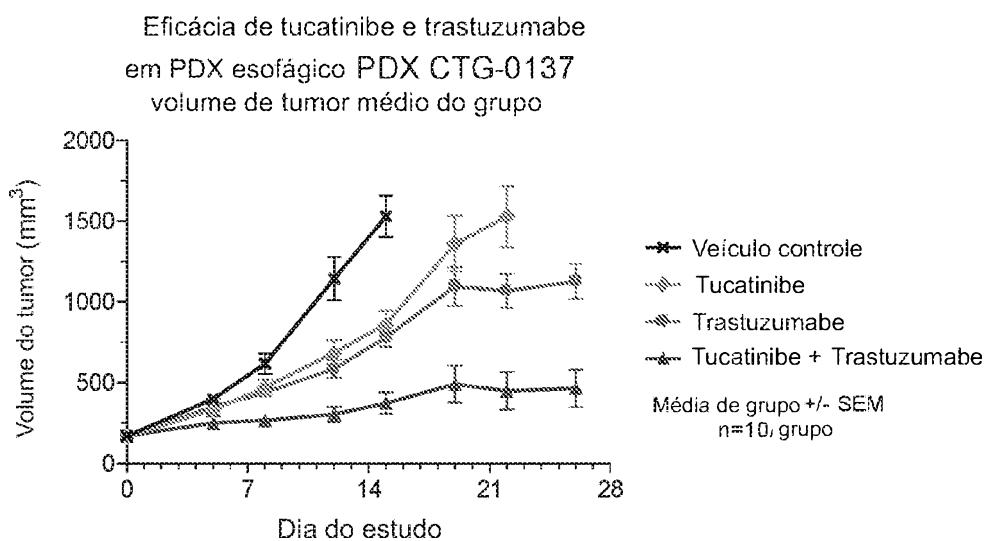
FIG. 3C

FIG. 4A

% de TGI no dia 15 do estudo.

Tucatinibe 40%
Trastuzumab 35%
Tucatinibe + Trastuzumab 35%

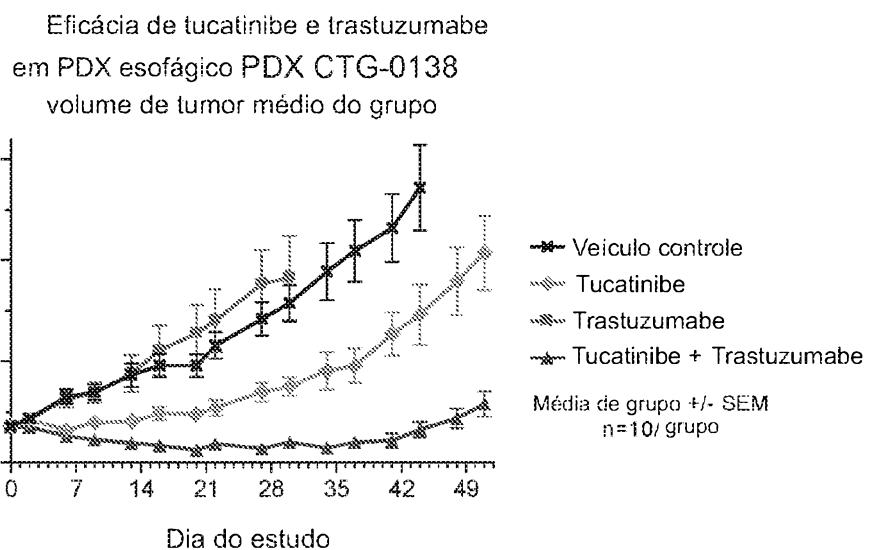
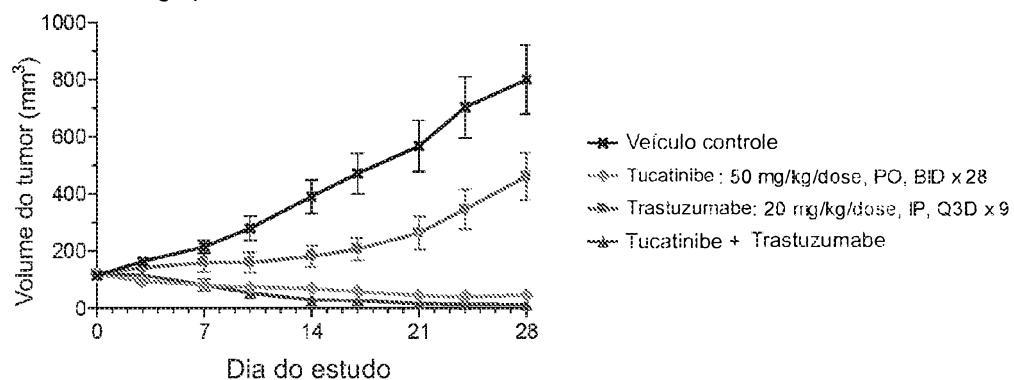
FIG. 4B

FIG. 5A

Efeito sobre o crescimento de tumor de tucatinibe e trastuzumabe em PDX de câncer gástrico PDX GXA 3038

Média do grupo (n=10) volume do tumor + SD

**FIG. 5B**

Efeito sobre o crescimento de tumor de tucatinibe e trastuzumabe em PDX de câncer gástrico PDX GXA 3039

Média do grupo (n=7) volume do tumor + SD

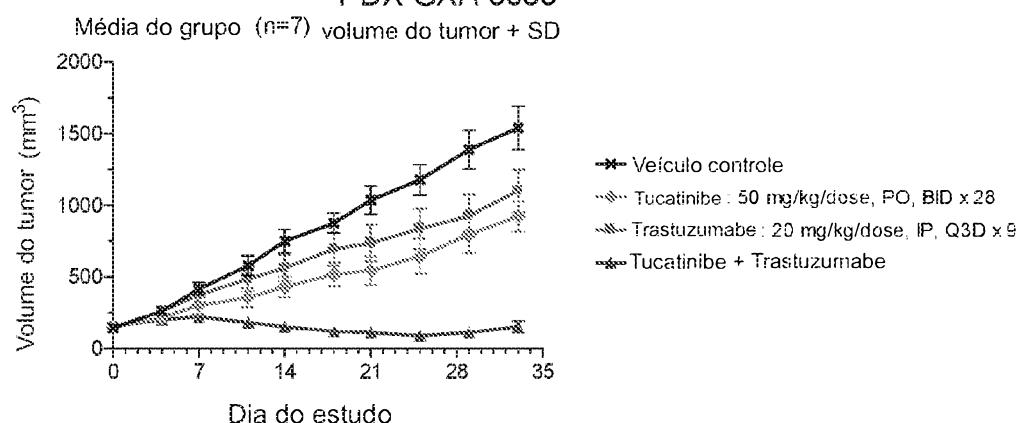


FIG. 5C

Efeito sobre o crescimento de tumor de tucatinibe e trastuzumabe

em PDX de câncer gástrico PDX GXA 3054

Média do grupo (n=10) volume do tumor + SD

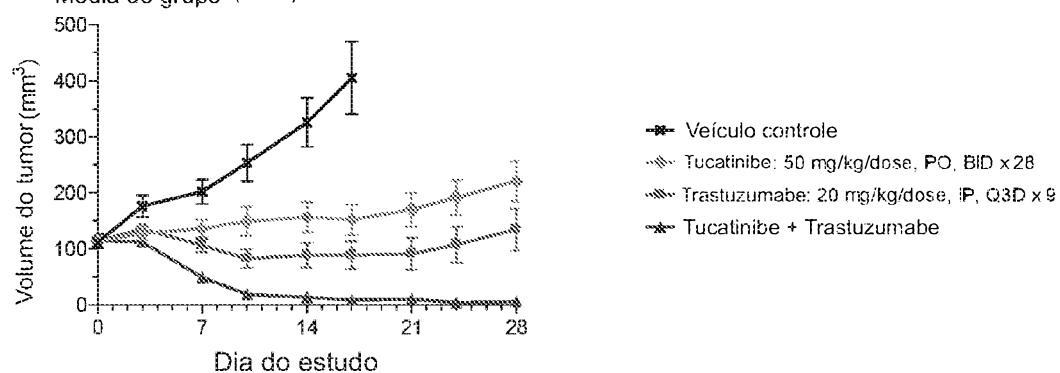


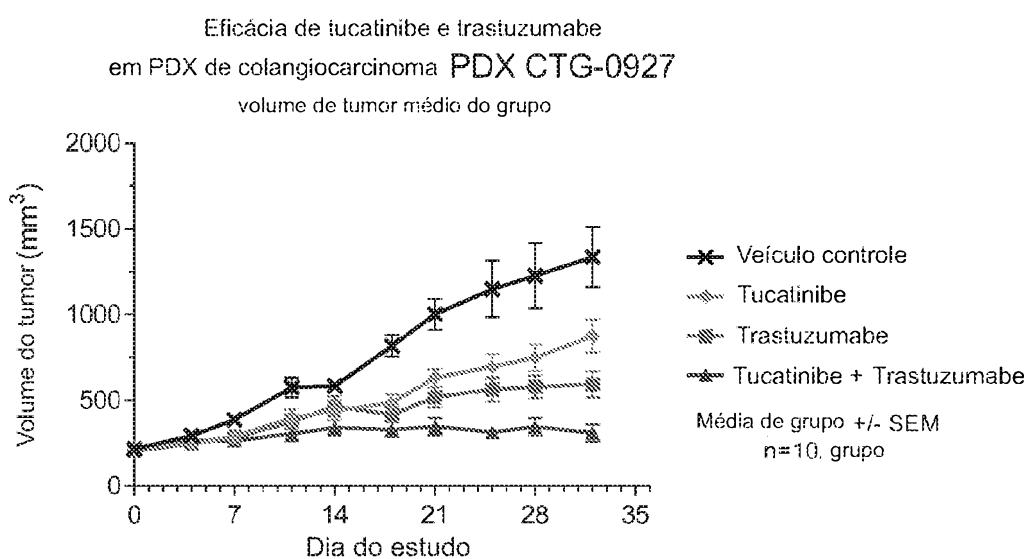
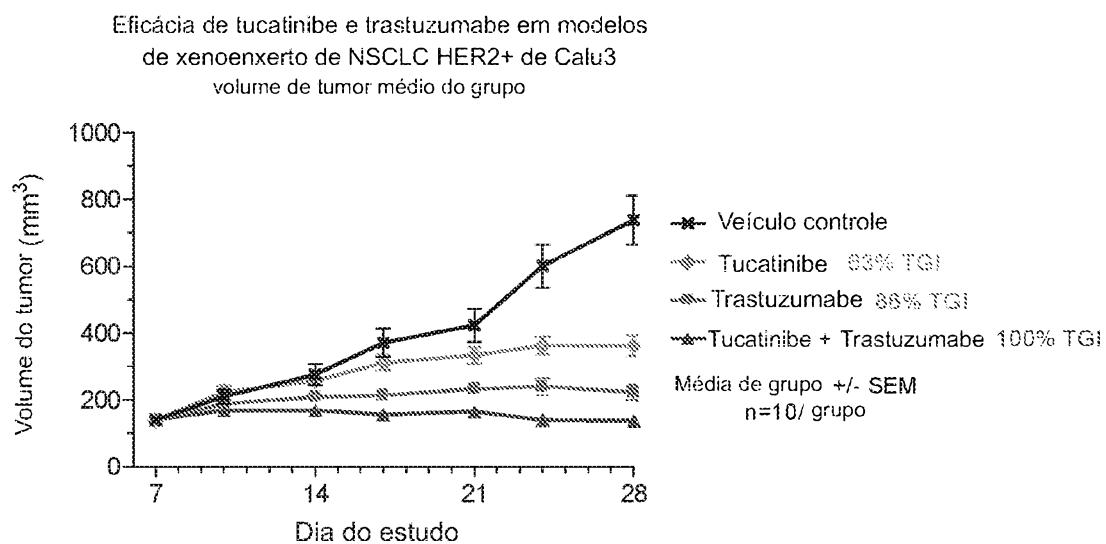
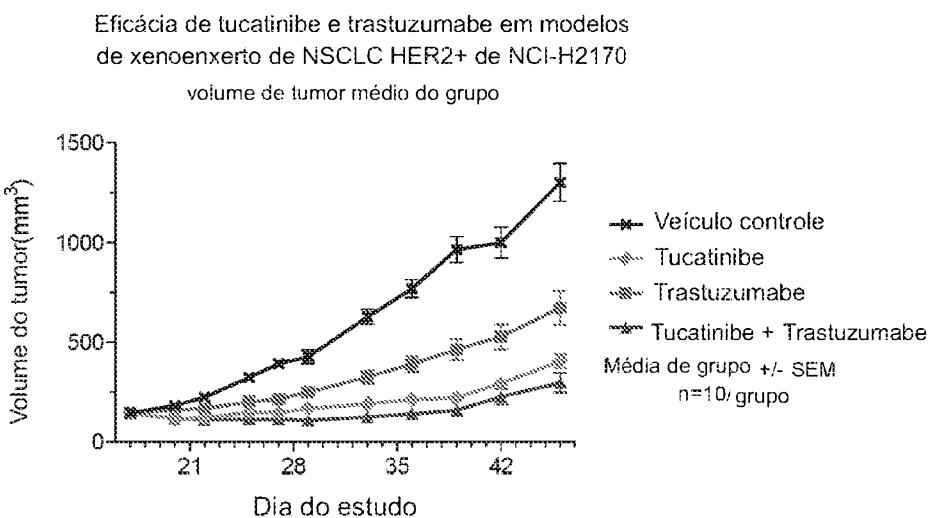
FIG. 6

FIG. 7A**FIG. 7B**

% de TGI no dia 29 do estudo
 Tucatinibe 63%
 Trastuzumabe 88%
 Tucatinibe + Trastuzumabe 98%

RESUMO

Patente de Invenção: "**TRATAMENTO DE CÂNCERES DE HER2 POSITIVO**".

Em um aspecto, a presente invenção refere-se a um método para o tratamento ou melhora dos efeitos de um câncer HER2 positivo em um indivíduo. Em algumas modalidades, o método compreende administrar uma terapia de combinação compreendendo um anticorpo anti-HER2 e tucatinibe. Em algumas modalidades, o método também compreende administrar um agente quimioterapêutico (por exemplo, um antimetabólito) ao indivíduo. As composições farmacêuticas e *kits* são também fornecidos aqui.