

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202391963** (13) **A2**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2023.11.30

(22) Дата подачи заявки
2018.04.27

(51) Int. Cl. *A61K 39/395* (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61K 31/7068 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) **ЛЕЧЕНИЕ HER2-ПОЛОЖИТЕЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ**

(31) **62/491,872**

(32) **2017.04.28**

(33) **US**

(62) **201992573; 2018.04.27**

(71) Заявитель:
СИДЖЕН ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Питерсон Скотт, Уокер Люк (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) В одном из аспектов настоящее изобретение относится к способу лечения или улучшения эффектов HER2-положительного злокачественного новообразования у индивидуума. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение комбинированного лекарственного средства, содержащего антитело против HER2 и тукатиниб. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение индивидууму химиотерапевтического средства (например, антимаболита). Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям и наборам.

A2

202391963

202391963

A2

ЛЕЧЕНИЕ HER2–ПОЛОЖИТЕЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] По настоящей заявке испрашивается приоритет по временной патентной заявке США № 62/491872 (поданной 28 апреля 2017 года). Содержание этой заявки и всех других ссылок, представленных в настоящем описании, включено в настоящее описание в полном объеме для всех целей.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002] Злокачественные новообразования являются заболеваниями, налагающими значительное бремя на здравоохранение и значительно влияющими на общество в США и по всему миру. Только в США подсчитано, что у более 1,6 миллионов человек диагностированы новые случаи злокачественных новообразований в 2016 году и приблизительно 600000 человек умерли от злокачественных новообразований. Злокачественные новообразования являются крайне гетерогенными заболеваниями, при этом опухоли развиваются практически из всех типов клеток в организме, и они ассоциированы с широким спектром факторов риска, связанных с окружающей средой и генетикой. Кроме того, злокачественные новообразования поражают людей всех возрастов и всех этнических, культурных и социоэкономических групп.

[0003] Злокачественные новообразования зачастую являются результатом мутаций, которые могут возникать в большом количестве генов, играющих роль в широком спектре клеточных процессов. Во многих случаях злокачественные клетки несут мутации в генах, контролирующих такие процессы, как рост, деление, дифференцировка или взаимодействие клеток с внеклеточной средой. Например, мутации, повышающие активность HER2, являющегося рецептором поверхности клетки, способствующим росту и делению клеток, вовлечены во множество злокачественных новообразований.

[0004] Во многих случаях опухоли являются резистентными к конкретной противоопухолевой терапии или сначала являются чувствительными к конкретной терапии, но позднее становятся резистентными. Развитие резистентности зачастую является следствием мутаций, изменяющих активность компонента клетки (например, мутаций, делающих сигнальную молекулу конститутивно активной) или приводящих к измененной экспрессии гена (например, мутации, приводящей к повышенной экспрессии сигнального рецептора клетки, такого как HER2). В некоторых случаях резистентность совпадает с возникновением мутаций или является результатом возникновения мутаций, трансформирующих злокачественное новообразование в более агрессивную (например, метастазирующую) форму. Метастазирующие злокачественные новообразования, как правило, коррелируют с ухудшением прогноза по сравнению с неметастазирующими злокачественными новообразованиями.

[0005] В клиническом испытании MOUNTAINEER (идентификатор на ClinicalTrials.gov № NCT03043313) исследуют эффективность комбинации тукатиниба и трастузумаба для лечения пациентов с HER2–положительным метастазирующим CRC.

[0006] Злокачественные новообразования, отличающиеся гиперэкспрессией HER2 (обозначаемые как HER2–положительные злокачественные новообразования), часто коррелируют с неблагоприятным прогнозом или резистентны ко многим стандартным способам терапии. Таким образом, существует потребность в новых терапевтических средствах, являющихся эффективными при лечении злокачественных новообразований, таких как HER2–положительные злокачественные новообразования или метастазирующие HER2–положительные злокачественные новообразования. Настоящее изобретение удовлетворяет такую потребность, а также обеспечивает другие преимущества.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0007] В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к способу лечения или улучшения эффектов HER2–положительного злокачественного новообразования у индивидуума, включающему введение антитела против HER2 в комбинации с тукатинибом и химиотерапевтическим средством для лечения HER2–положительного злокачественного новообразования. В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование выбрано из группы, состоящей из колоректального рака, рака пищевода, рака желудка, холангиокарциномы, немелкоклеточного рака легких, рака мочевого пузыря, рака желчных протоков, рака молочной железы и их комбинации. В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование является раком молочной железы. В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование является метастазирующим злокачественным новообразованием. В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование является нерезектабельным, местнораспространенным злокачественным новообразованием.

[0008] В некоторых вариантах осуществления антитело против HER2 выбрано из группы, состоящей из трастузумаба, пертузумаба, адо–трастузумаб эмтанзина, маргетуксимаба и их комбинации. В некоторых случаях антитело против HER2 является трастузумабом. В некоторых случаях антитело против HER2 является комбинацией трастузумаба и пертузумаба. В некоторых вариантах осуществления введение антитела против HER2 осуществляют до, во время или после введения тукатиниба.

[0009] В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование включает клетку, имеющую генотип экзона 2 *KRAS* дикого типа. В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование включает клетку, имеющую генотип *NRAS* дикого типа. В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование включает клетку, имеющую генотип *BRAF* дикого типа. В некоторых вариантах осуществления индивидуум имеет злокачественное новообразование, являющееся рефрактерным к стандарту лечения, включающему цетуксимаб или панитумумаб.

[0010] В некоторых вариантах осуществления лечение индивидуума приводит к индексу ингибирования роста опухоли (TGI) по меньшей мере приблизительно 85%. В некоторых случаях лечение индивидуума приводит к индексу TGI приблизительно 100%. В некоторых вариантах осуществления комбинация антитела против HER2 и тукатиниба является синергической. В некоторых вариантах осуществления лечение индивидуума приводит к индексу TGI, превышающему индекс TGI, наблюдаемый при использовании антитела против HER2 или тукатиниба в отдельности.

[0011] В некоторых вариантах осуществления доза тукатиниба составляет приблизительно от 3 до 7 мг на кг массы тела индивидуума дважды в сутки. В некоторых вариантах осуществления доза тукатиниба составляет приблизительно 300 мг дважды в сутки. В некоторых вариантах осуществления доза антитела против HER2 составляет приблизительно от 6 мг до 8 мг на кг массы тела индивидуума раз в три недели. В некоторых вариантах осуществления доза антитела против HER2 составляет приблизительно 600 мг раз в три недели. В некоторых вариантах осуществления тукатиниб или антитело против HER2 вводят перорально, внутривенно или подкожно.

[0012] В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение химиотерапевтического средства (например, антиметаболита, такого как капецитабин). В некоторых вариантах осуществления антиметаболит выбран из группы, состоящей из капецитабина, кармофура, доксифлуридина, фторурацила, тегафура и их комбинации. В некоторых вариантах осуществления антиметаболит является капецитабином. В некоторых вариантах осуществления доза капецитабина составляет приблизительно 1000 мг на м² площади поверхности тела индивидуума дважды в сутки. В некоторых вариантах осуществления химиотерапевтическое средство вводят перорально. В некоторых вариантах осуществления капецитабин вводят в таблетках 150 мг или 500 мг.

[0013] В других аспектах настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей антитело против HER2, тукатиниб и фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах осуществления антитело против HER2 выбрано из группы, состоящей из трастузумаба, пертузумаба, адо-трастузумаб эмтанзина, маргетуксимаба и их комбинации. В некоторых случаях антитело против HER2 является трастузумабом. В некоторых случаях антитело против HER2 является комбинацией трастузумаба и пертузумаба. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция дополнительно содержит химиотерапевтическое средство. В некоторых вариантах осуществления химиотерапевтическое средство является антиметаболитом. В некоторых вариантах осуществления антиметаболит является капецитабином.

[0014] В других аспектах, настоящее изобретение относится к набору для лечения или улучшения эффектов HER2-положительного злокачественного новообразования у индивидуума, содержащему фармацевтическую композицию по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления набор дополнительно содержит инструкции по использованию. В некоторых вариантах осуществления набор содержит один или более реагентов.

[0015] Другие цели, признаки и преимущества настоящего изобретения будут очевидны специалисту в этой области из следующего подробного описания и чертежей.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

[0016] На фиг. 1 показано, что амплификация HER2 происходит во многих карциномах (Yan *et al. Cancer Metastasis Rev.* (2015) 34:157–164).

[0017] На фиг. 2А и 2В показана взаимосвязь между статусом HER2 и выживаемостью при немелкоклеточном раке легких (NSCLC) (*Journal of Thoracic Oncology*. Vol. 3, Number 5, May 2008). На фиг. 2А показаны эффекты статуса HER2 в отношении общей выживаемости (OS). На фиг. 2В показаны эффекты статуса HER2 в отношении выживаемости без прогрессирования (PFS).

[0018] На фиг. 3А–3С показано, что комбинация тукатиниба и трастузумаба была активной в моделях полученного из пациента ксенотрансплантата (PDX) колоректального рака (CRC) с амплификацией HER2. Данные показаны в виде среднего для группы \pm SEM. На фиг. 3А показаны эффекты тукатиниба и трастузумаба, в отдельности и в комбинации, в отношении роста опухоли в модели PDX CRC CTG–0121. На фиг. 3В показаны эффекты тукатиниба и трастузумаба, в отдельности и в комбинации, в отношении роста опухоли в модели PDX CRC CTG–0784. На фиг. 3С показаны эффекты тукатиниба и трастузумаба, в отдельности и в комбинации, в отношении роста опухоли в модели PDX CRC CTG–0383.

[0019] На фиг. 4А и 4В показано, что комбинация тукатиниба и трастузумаба была активной в моделях полученного из пациента ксенотрансплантата (PDX) рака пищевода с амплификацией HER2. Данные показаны в виде среднего для группы \pm SEM. На фиг. 4А показаны эффекты тукатиниба и трастузумаба, в отдельности и в комбинации, в отношении роста опухоли в модели PDX рака пищевода CTG–0137. На фиг. 4В показаны эффекты тукатиниба и трастузумаба, в отдельности и в комбинации, в отношении роста опухоли в модели PDX рака пищевода CTG–0138.

[0020] На фиг. 5А–5С показано, что комбинация тукатиниба и трастузумаба была активной в моделях полученного из пациента ксенотрансплантата (PDX) HER2–положительного рака желудка. Данные показаны в виде среднего для группы \pm SD. На фиг. 5А показаны эффекты тукатиниба и трастузумаба, в отдельности и в комбинации, в отношении роста опухоли в модели PDX рака желудка GXA 3038. На фиг. 5В показаны эффекты тукатиниба и трастузумаба, в отдельности и в комбинации, в отношении роста опухоли в модели PDX рака желудка GXA 3039. На фиг. 5С показаны эффекты тукатиниба и трастузумаба, в отдельности и в комбинации, в отношении роста опухоли в модели PDX рака желудка GXA 3054.

[0021] На фиг. 6 показано, что комбинация тукатиниба и трастузумаба была активной в модели полученного из пациента ксенотрансплантата (PDX) HER2–положительной холангиокарциномы CTG–0927. Данные показаны в виде среднего \pm SEM.

[0022] На фиг. 7А и 7В показано, что комбинация тукатиниба и трастузумаба была активной в моделях HER2–положительного немелкоклеточного рака легких (NSCLC). Данные показаны в виде среднего для группы \pm SEM. На фиг. 7А показаны эффекты

тукатиниба и трастузумаба, в отдельности и в комбинации, в отношении роста опухоли в модели ксенотрансплантата NSCLC Calu-3. На фиг. 7В показаны эффекты тукатиниба и трастузумаба, в отдельности и в комбинации, в отношении роста опухоли в модели ксенотрансплантата NSCLC NCI-H2170.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

I. Введение

[0023] Амплификация гена *HER2* происходит в ряде различных карцином. Например, на фиг. 1 показано преобладание *HER2*-положительных злокачественных новообразований в исследовании, в котором анализировали 37992 образцов (Yan *et al. Cancer Metastasis Rev.* (2015) 234:157–164). В этом исследовании образцы анализировали в центральной лаборатории и определяли статус опухоли *HER2* с использованием иммуногистохимии (ИНС). Определяли, что образец является *HER2*-положительным, если баллы ИНС составляли 3+. Некоторые из злокачественных новообразований, представленных на фиг. 1, являются чувствительными к тукатинибу в исследованиях, спонсируемых исследователем, или одобрено их лечение с помощью терапии, направленной против *HER2*.

[0024] При колоректальном раке (CRC), который диагностируют у приблизительно 130000 пациентов ежегодно, амплификацию *HER2* обнаруживают в приблизительно 3,5% всех случаев и в приблизительно 6–10% случаев, в которых опухоли имеют генотипы *KRAS*, *NRAS* и *BRAF* дикого типа. В качестве терапевтического подхода валидирован таргетинг *HER2* для лечения CRC, например, по результатам испытания HERACLES, в котором оценивали эффективность комбинации антитела против *HER2* трастузумаба и ингибитора тирозинкиназ лапатиниба. В испытании HERACLES подвергали скринингу 914 пациентов с метастазирующим CRC (имеющих генотипы *KRAS* дикого типа в экзоне 2 (кодоны 12 и 13)) – 48 из этих пациентов (5%) имели опухоли, являвшиеся *HER2*-положительными. В этом исследовании наблюдали частоту объективных ответов (ORR) 30% (1 пациент с полным ответом и 27 пациентов с частичным ответом). Кроме того, 12 из 27 пациентов (44%) имели стабильное заболевание. Всех пациентов ранее лечили антителами цетуксимабом или панитумумабом с 0% ORR. Кроме того, показано, что комбинация антител против *HER2* трастузумаба и пертузумаба была активной в этой выборке пациентов. Наблюдали ORR 38% и частоту клинической эффективности 54%, при этом медиана времени до прогрессирования среди всех пациентов составляла 5,6 месяцев.

[0025] Среди приблизительно 16980 новых случаев рака пищевода, диагностируемых каждый год (примечательно, что в Китае частота в приблизительно 20–30 раз выше), частота *HER2*-положительных опухолей составляет приблизительно 20%. Как и в случае CRC, таргетинг *HER2* при раке желудка и раке пищевода валидирован в качестве терапевтического подхода. В испытании TOGA, в котором оценивали эффективность комбинации трастузумаба и цисплатина или фторпиримидина по сравнению с химиотерапией в отдельности, комбинированное лечение приводило к

повышению общей выживаемости на 2,7 месяцев (13,8 по сравнению с 11,1 месяцами и отношение рисков 0,74 (95% CI 0,60–0,91, $p=0,0046$)). Кроме того, в испытании GATSBY оценивали адо–трастузумаб эмтанзин (также известный как T–DM1) в сравнении с таксанами на пациентах, у которых наблюдали прогрессирование заболевания в течение или после терапии первой линии фторпиримидином и соединениями платины (с HER2–направленными средствами или без них).

[0026] При немелкоклеточном раке легких (NSCLC), приблизительно 200000 новых случаев которого, как прогнозируют, будет диагностировано в 2017 году, амплификация *HER2* возникает в приблизительно 3% опухолей. Наблюдают тенденцию к снижению общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования у пациентов с HER2–положительным NSCLC, которых лечили с помощью стандартной химиотерапии (фиг. 2), но до настоящего времени клинические испытания не были сфокусированы на HER2 3+/FISH+ пациентах, и не существует алгоритма специализированного лечения HER2–положительного NSCLC (*Cancer* (2004) 104:2149–2155; *Annals of Oncology* (2004) 15:19–27). Кроме того, амплификация *HER2* может служить приобретенным механизмом резистентности к ингибиторам тирозинкиназ (TKI) рецептора эпидермального фактора роста (EGFR). До 12% EGFR–мутантных опухолей NSCLC имеют амплификацию *HER2* (которая возникает независимо от мутации T790M EGFR); менее вероятно, что эта выборка пациентов ответит на HER2–селективную терапию.

[0027] Настоящее изобретение частично основано на наблюдении о том, что комбинация низкомолекулярного TKI тукатиниба и антитела против HER2 трастузумаба приводит к регрессированию опухоли в модели ксенотрансплантата рака молочной железы с амплификацией *HER2* WT–474, и что амплификация *HER2* присутствует во многих злокачественных новообразованиях, как описано выше. Неклинические данные валидированы по активности тукатиниба и трастузумаба, наблюдаемой в исследовании двухкомпонентной терапии ONT–380–005 для лечения HER2–положительного метастазирующего рака молочной железы. Настоящее изобретение также частично основано на открытии того, что комбинация тукатиниба и трастузумаба была эффективной в ингибировании роста опухоли в нескольких других моделях ксенотрансплантатов HER2–положительных опухолей, включая CRC, рак пищевода, рак желудка, холангиокарциному и NSCLC.

II. Определения

[0028] Если конкретно не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем описании, имеют значение, общепринятое понятное специалистам в области, к которой принадлежит настоящее изобретение. Кроме того, в практическом осуществлении настоящего изобретения можно использовать любой способ или материал, схожий или эквивалентный способу или материалу, представленному в настоящем описании. В целях по настоящему изобретению определены следующие термины.

[0029] В рамках изобретения термины в единственном числе не только включают аспекты с одним компонентом, но также включают аспекты с несколькими компонентами. Например, формы в единственном числе включают множественное число, если контекст четко не указывает на иное. Таким образом, например, ссылка на "клетку" включает множество таких клеток, а ссылка на "средство" включает ссылку на одно или более средств, известных специалистам в этой области, и т.д.

[0030] В рамках изобретения термины "приблизительно", как правило, должны означать приемлемую долю погрешности для измеряемого количества, учитывая природу или точность измерения. Как правило, пример доли погрешности находится в пределах 20 процентов (%), предпочтительно – в пределах 10%, и более предпочтительно – в пределах 5% от указанного значения или диапазона значений. Любая ссылка на "приблизительно X" конкретно включает по меньшей мере значения X, 0,95X, 0,96X, 0,97X, 0,98X, 0,99X, 1,01X, 1,02X, 1,03X, 1,04X и 1,05X. Таким образом, термин "приблизительно X" предназначен для обеспечения подтверждения письменного описания ограничения пункта формулы, например, "0,98X".

[0031] Альтернативно, что касается биологических систем, термин "приблизительно" может означать значения, находящиеся в пределах порядка величины, предпочтительно – в пределах 5-кратного, и более предпочтительно – в пределах 2-кратного указанного значения. Численные значения, приведенные в настоящем описании, являются приблизительными, если не указано иное, что означает, что можно предполагать термин "приблизительно", даже если он конкретно не указан.

[0032] Если термин "приблизительно" используют по отношению к началу числового диапазона, его используют по отношению к обеим границам этого диапазона. Таким образом, "приблизительно от 5 до 20%" эквивалентен термину "от приблизительно 5% до приблизительно 20%". Если термин "приблизительно" используют по отношению к первому значению из набора значений, его используют по отношению ко всем значениям в этом наборе. Таким образом, термин "приблизительно 7, 9 или 11 мг/кг" эквивалентен термину "приблизительно 7, приблизительно 9 или приблизительно 11 мг/кг".

[0033] В рамках изобретения термин "или", в основном, следует истолковывать как неисключающий. Например, указание на "композицию, содержащую А или В", как правило, будет представлять собой аспект с композицией, содержащей А и В. Однако, термин "или" следует истолковывать как исключающий представленные аспекты, которые нельзя комбинировать без противоречий (например, рН композиции, составляющий от 9 до 10 или от 7 до 8).

[0034] Группа "А или В", как правило, эквивалентна группе "выбранная из группы, состоящей из А и В".

[0035] В рамках изобретения термин "содержащий", в основном, следует истолковывать как неисключающий дополнительные ингредиенты. Например, указание на "композицию, содержащую А" будет охватывать композиции, включающие А и В; А, В и С; А, В, С и D; А, В, С, D и Е; и т.п.

[0036] В рамках изобретения термины "индивидуум" и "пациент" в настоящем описании используют взаимозаменяемо для обозначения позвоночного, предпочтительно – млекопитающего, более предпочтительно – человека. Млекопитающие включают, в качестве неограничивающих примеров, мышей, крыс, обезьян, людей, сельскохозяйственных животных, спортивных животных и питомцев. Также включены ткани, клетки и их потомство с биологической идентичностью, полученные *in vivo* или культивируемые *in vitro*.

[0037] В рамках изобретения термин "терапевтически эффективное количество" включает дозу, достаточную для достижения желаемого результата в отношении указанного нарушения, состояния или психического состояния. Желаемый результат может включать субъективное или объективное улучшение у индивидуума, которому вводили дозу. Например, эффективное количество комбинации антитела против HER2 и тукатиниба включает количество, достаточное для облегчения признаков, симптомов, эффектов или причин злокачественного новообразования (например, колоректального рака, рака пищевода, рака желудка, холангиокарциномы, немелкоклеточного рака легких, рака мочевого пузыря или рака желчных протоков). В качестве другого примера, эффективное количество комбинации антитела против HER2 и тукатиниба включает количество, достаточное для облегчения признаков, симптомов, эффектов или причин метастазирующего или HER2–положительного злокачественного новообразования. В качестве другого примера, эффективное количество комбинации антитела против HER2 и тукатиниба включает количество, достаточное для профилактики развития злокачественного новообразования.

[0038] Таким образом, терапевтически эффективное количество может являться количеством, замедляющим, реверсирующим или предотвращающим рост опухоли, повышающим время выживания или ингибирующим прогрессирующую опухоль или метастазирование. Кроме того, например, эффективное количество антитела против HER2 и тукатиниба включает количество, достаточное, чтобы вызывать существенное улучшение у индивидуума, имеющего злокачественное новообразование, при введении индивидууму. Эффективное количество может варьироваться в зависимости от типа и стадии злокачественного новообразования, подвергаемого лечению, типа и концентрации одной или более вводимых композиций (например, содержащих антитело против HER2 и тукатиниб) и количеств других лекарственных средств, которые также вводят.

[0039] В целях по настоящему изобретению терапевтически эффективное количество определяют с учетом факторов, известных в этой области. Количество должно быть эффективным для достижения желаемого терапевтического эффекта у индивидуума, имеющего злокачественное новообразование. Терапевтически эффективное количество, помимо прочего, зависит от типа и тяжести заболевания, подвергаемого лечению, и схемы лечения. Терапевтически эффективное количество, как правило, определяют в соответствующим образом спланированных клинических испытаниях (например, исследованиях диапазонов доз), и специалисту в этой области будет известно, как

правильно проводить такие испытания для определения терапевтически эффективного количества. Как известно, терапевтически эффективное количество зависит от множества факторов, включая профиль распределения терапевтического средства (например, комбинации антитела против HER2 и тукатиниба) или композиции в организме, взаимосвязь между различными фармакологическими параметрами (например, временем полужизни в организме) и нежелательными побочными эффектами и другие факторы, такие как возраст, пол и т.д.

[0040] Термин "выживаемость" или "время выживания" относится к продолжительности времени после диагностики заболевания или начала или завершения конкретного курса терапии заболевания (например, злокачественного новообразования). Термин "общая выживаемость" включает клиническую конечную точку, с помощью которой описывают пациентов, остающихся в живых в течение определенного периода времени после постановки диагноза или лечения заболевания, такого как злокачественное новообразование. Термин "безрецидивная выживаемость" включает продолжительность времени после лечения конкретного заболевания (например, злокачественного новообразования), в течение которого пациент выживает без признака заболевания (например, без известного рецидивирования). В определенных вариантах осуществления безрецидивная выживаемость является клиническим параметром, используемым для оценки эффективности конкретной терапии, как правило, измеряемым в единицах за 1 или 5 лет. Термин "выживаемость без прогрессирования (PFS)" включает продолжительность времени в течение и после лечения конкретного заболевания (например, злокачественного новообразования), в течение которого пациент живет с заболеванием без дополнительных симптомов заболевания. В некоторых вариантах осуществления PFS оценивают как PFS центральной нервной системы (ЦНС) или PFS не-ЦНС. В некоторых вариантах осуществления выживаемость выражают в виде медианы или среднего значения.

[0041] В рамках изобретения термин "лечение" включает, в качестве неограничивающих примеров, способы и действия для достижения благоприятных изменений состояния здоровья реципиента (например, статуса злокачественного новообразования пациента). Изменения могут быть субъективными или объективными и могут относиться к таким признакам, как симптомы злокачественного новообразования, подвергаемого лечению. Например, если пациент отмечает снижение боли, происходит успешное лечение боли. Например, если происходит снижение степени отеков, происходит успешное лечение воспаления. Аналогично, если клиницист отмечает объективные изменения, такие как снижение количества злокачественных клеток, роста злокачественных клеток, размера злокачественных опухолей или резистентности злокачественных клеток к другому противоопухолевому лекарственному средству, лечение злокачественного новообразования также является благотворным. Предотвращение ухудшения статуса реципиента также входит в этот термин. В рамках изобретения термин "лечение" также включает введение комбинации антитела против HER2 и тукатиниба пациенту, имеющему злокачественное новообразование (например,

колоректальный рак, рак пищевода, рак желудка, холангиокарциному, немелкоклеточный рак легких, рак мочевого пузыря или рак желчных протоков).

[0042] Термины "введение" включают пероральное введение, местный контакт, введение с помощью суппозитория, внутривенное, интраперитонеальное, внутримышечное введение, введение в очаг повреждения, внутриопухоловое, интратекальное, интраназальное (например, ингаляция, назальный спрей или капли) или подкожное введение или имплантацию индивидууму устройства с замедленным высвобождением, например, миниосмотического насоса. Введение осуществляют любым путем, включая парентеральный и чрезслизистый (например, буккальный, сублингвальный, небный, десневой, назальный, вагинальный, ректальный или трансдермальный) путь. Парентеральное введение включает, например, внутривенное, внутримышечное, внутриартериальное, внутрикожное, подкожное, интраперитонеальное, внутрижелудочковое и внутричерепное введение. Другие способы введения, включают в качестве неограничивающих примеров, использование липосомных составов, внутривенную инфузию, трансдермальные патчи и т.д. Специалисту в этой области будут известны дополнительные способы введения терапевтически эффективного количества комбинации антитела против HER2 и тукатиниба в соответствии со способами по настоящему изобретению для профилактики или облегчения одного или более симптомов, ассоциированных со злокачественным новообразованием.

[0043] В рамках изобретения термин "совместное введение" включает последовательное или одновременное введение двух или более структурно разных соединений. Например, два или более структурно разных фармацевтически активных соединения можно вводить совместно посредством введения фармацевтической композиции, адаптированной для перорального введения, содержащей два или более структурно разных фармацевтически активных соединения. В качестве другого примера, два или более структурно разных соединения можно совместно вводить посредством введения одного соединения, а затем введения другого соединения. Два или более структурно разных соединения могут состоять из антитела против HER2 и тукатиниба. В некоторых случаях совместно вводимые соединения вводят одним путем. В других случаях совместно вводимые соединения вводят разными путями. Например, одно соединение можно вводить перорально, а другое соединение можно вводить, например, последовательно или одновременно, посредством внутривенной, внутримышечной, подкожной или интраперитонеальной инъекции. Одновременно или последовательно вводимые соединения или композиции можно вводить таким образом, что антитело против HER2 и тукатиниб одновременно находятся в организме индивидуума или клетке в эффективной концентрации.

[0044] В рамках изобретения термин "фармацевтически приемлемый носитель" относится к веществу, облегчающему введение активного средства в клетку, организм или индивидуума. Термин "фармацевтически приемлемый носитель" относится к носителю или эксципиенту, которые можно включать в композиции по изобретению, и которые не

вызывают значительные токсические побочные эффекты у индивидуума. Неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых носителей включают воду, NaCl, нормальный физиологический раствор, лактат Рингера, нормальный раствор сахарозы, нормальный раствор глюкозы, связывающие средства, наполнители, разрыхлители, смазочные средства, покрытия, подсластители, вкусовые добавки и красители, липосомы, дисперсионные среды, микрокапсулы, катионные липидные носители, изотонические и замедляющие абсорбцию средства и т.п. Носитель также может являться веществом для обеспечения стабильности, стерильности и изотоничности состава (например, противомикробные консерванты, антиоксиданты, хелатирующие средства и буферы), для предотвращения действия микроорганизмов (например, противомикробные и противогрибковые средства, такие как парабены, хлорбутанол, фенол, сорбиновая кислота и т.п.) или для придания составу приятного вкуса и т.д. В некоторых случаях носитель является средством, облегчающим доставку низкомолекулярного лекарственного средства или антитела в клетку–мишень или ткань. Специалисту в этой области будет понятно, что в настоящем изобретении можно использовать другие фармацевтические носители.

[0045] В рамках изобретения термин "злокачественное новообразование" предназначен для включения члена класса заболеваний, отличающихся неконтролируемым ростом аномальных клеток. Термин включает злокачественные новообразования всех стадий и категорий, включая злокачественные новообразования на поздней стадии, рецидивирующие, пре- и пост-метастазирующие злокачественные новообразования. Термин также включает HER2–положительные злокачественные новообразования. Термин также включает резистентные к лекарственным средствам и мультирезистентные злокачественные новообразования. Злокачественные новообразования, подходящие для лечения способами по настоящему изобретению, включают колоректальный рак, рак желудка, рак легких (например, немелкоклеточный рак легких (NSCLC)), рак желчных протоков (например, холангиокарциному, рак желчного пузыря), рак мочевого пузыря, рак пищевода, меланому, рак яичников, рак печени, рак предстательной железы, рак поджелудочной железы, рак тонкого кишечника, рак головы и шеи, рак матки, рак молочной железы и рак шейки матки. В некоторых случаях подходящими являются неизвестные первичные злокачественные новообразования, особенно если они являются HER2–положительными. В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование метастазирует (например, в головной мозг). В рамках изобретения "опухоль" содержит одну или более злокачественных клеток. Термин не исключает комбинации злокачественных новообразований.

[0046] Что касается злокачественных новообразований, термин "стадия" относится к классификации степени злокачественного новообразования. Факторы, учитываемые при стадировании злокачественного новообразования, включают, в качестве неограничивающих примеров, размер опухоли, инвазию опухоли в соседние ткани и

метастазирование опухоли в другие места. Конкретные критерии и параметры для дифференцирования одной стадии и другой стадии могут варьироваться в зависимости от типа злокачественного новообразования. Стадирование злокачественного новообразования используют, например, для облегчения определения прогноза или наиболее подходящих вариантов лечения.

[0047] Один из неограничивающих примеров системы стадирования злокачественного новообразования обозначают как систему "TNM". В системе TNM, "Т" относится к размеру и объему основной опухоли, "N" относится к количеству соседних лимфоузлов, до которых распространилось злокачественное новообразование, и "M" относится к тому, метастазировало ли злокачественное новообразование. "ТХ" означает, что основную опухоль нельзя измерить, "Т0" означает, что основную опухоль нельзя обнаружить, и "Т1", "Т2", "Т3" и "Т4" означает размер или объем основной опухоли, где большее число соответствует более крупной опухоли или опухоли, разросшейся в соседние ткани. "NX" означает, что злокачественное новообразование в соседних лимфоузлах нельзя измерить, "N0" означает отсутствие злокачественного новообразования в соседних лимфоузлах, и "N1", "N2", "N3" и "N4" означает количество и локализацию лимфоузлов, в которые распространилось злокачественное новообразование, где большее число соответствует большему количеству лимфоузлов, содержащих злокачественное новообразование. "MX" означает, что метастазирование нельзя измерить, "M0" означает отсутствие метастазирования, и "M1" означает, что злокачественное новообразование метастазировало в другие части организма.

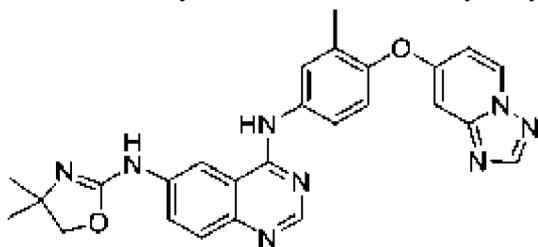
[0048] В другом неограничивающем примере системы стадирования злокачественных новообразований их классифицируют по пяти стадиям: "стадия 0", "стадия I", "стадия II", "стадия III" или "стадия IV". Стадия 0 означает, что аномальные клетки присутствуют, но не распространились в соседнюю ткань. Эту стадию также часто называют карциномой *in situ* (CIS). CIS не является злокачественным новообразованием, но затем может развиваться в злокачественное новообразование. Стадии I, II и III означают, что присутствует злокачественное новообразование. Более высокие числа соответствуют более крупным размерам опухолей или опухолям, распространившимся в соседние ткани. Стадия IV означает, что злокачественное новообразование метастазирует. Специалисту в этой области будут известны различные системы стадирования злокачественного новообразования, и он легко может использовать или интерпретировать их.

[0049] Термин "HER2" (также известный как HER2/неу, ERBB2, CD340, рецепторная тирозин-протеинкиназа erbB-2, прото-онкоген Neu и рецептор эпидермального фактора роста человека 2) относится к члену рецепторных тирозинкиназ семейства рецепторов эпидермального фактора роста (HER/EGFR/ERBB) человека. Амплификация или гиперэкспрессия HER2 играет значительную роль в развитии и прогрессировании некоторых агрессивных типов злокачественных новообразований, включая колоректальный рак, рак желудка, рак легких (например, немелкоклеточный рак

легких (NSCLC)), рак желчных протоков (например, холангиокарциному, рак желчного пузыря), рак мочевого пузыря, рак пищевода, меланому, рак яичников, рак печени, рак предстательной железы, рак поджелудочной железы, рак тонкого кишечника, рак головы и шеи, рак матки, рак шейки матки и рак молочной железы. Неограничивающие примеры нуклеотидных последовательностей HER2 приведены в GenBank под номерами NP_001005862, NP_001289936, NP_001289937, NP_001289938 и NP_004448. Неограничивающие примеры пептидных последовательностей HER2 приведены в GenBank под номерами NP_001005862, NP_001276865, NP_001276866, NP_001276867 и NP_004439.

[0050] При амплификации или гиперэкспрессии HER2 в клетке или на ней клетку обозначают как "HER2–положительную". Уровень амплификации или гиперэкспрессии HER2 в HER2–положительных клетках, как правило, выражают как баллы в диапазоне от 0 до 3 (т.е. HER2 0, HER2 1+, HER2 2+ или HER2 3+), при этом более высокие баллы соответствуют более высоким степеням экспрессии.

[0051] Термин "тукатиниб", также известный как ONT–380 и ARRY–380, относится к низкомолекулярному ингибитору тирозинкиназ, супрессирующему или блокирующему активацию HER2. Тукатиниб имеет следующую структуру:



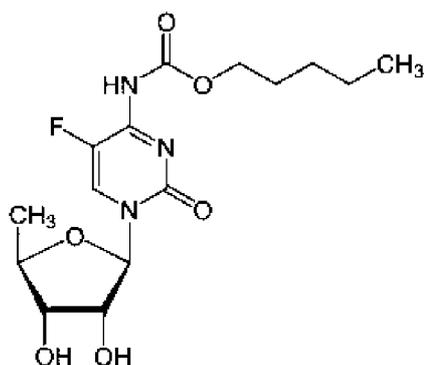
[0052] Термин "антитело против HER2" относится к антителу, связывающемуся с белком HER2. Антитела против HER2, используемые для лечения злокачественных новообразований, как правило, являются моноклональными, хотя термин не исключает поликлональные антитела. Антитела против HER2 ингибируют активацию HER2 или нижележащую передачу сигнала с помощью разных механизмов. В качестве неограничивающих примеров, антитела против HER2 могут предотвращать связывание лиганда, активацию рецепторов или распространение сигнала рецептора, приводить к сниженной экспрессии HER2 или его локализации на поверхности клетки, ингибировать расщепление HER2 или индуцировать антитело–опосредованную цитотоксичность. Неограничивающие примеры антител против HER2, которые можно использовать в способах и композициях по настоящему изобретению, включают трастузумаб, пертузумаб, адо–трастузумаб эмтанзин (также известный как T–DM1), маргетуксимаб и их комбинации.

[0053] Термин "химиотерапевтическое средство" относится к группе соединений, которые можно использовать в лечении или улучшении злокачественного новообразования или его симптомов. В некоторых вариантах осуществления химиотерапевтические средства включают алкилирующие антинеопластические средства

(например, азотистые иприты, такие как мехлоратамин, ифосфамид, мелфалан, хлорамбуцил и циклофосфамид; алкилсульфонаты, такие как бусульфан; нитрозомочевины, такие как стрептозоцин, кармустин и ломустин; триазины, такие как дакарбазин и темозоломид; и этиленимины, такие как тиотепа и алтретамин), антиметаболиты (см. ниже), противоопухолевые антибиотики (например, антрациклины, такие как даунорубицин, доксорубицин, эпирубицин, идарубицин и валрубицин; блеомицины; митомицин С, митоксантрон и актиномицин), ингибиторы ароматазы (например, стероидные ингибиторы, такие как экземестан; и нестероидные ингибиторы, такие как анастрозол и летрозол), ингибиторы киназ (например, ингибиторы тирозинкиназ, такие как иматиниб, гефитиниб, эрлотиниб, лапатиниб, нилотиниб, сунитиниб и сорафениб; и, например, босунитиниб, нератиниб, ваталаниб и тоцераниб), ингибиторы mTOR (например, рапамицин и его аналоги, такие как темсиролимус, эверолимус и ридафоролимус; двойные ингибиторы PI3K/mTOR; и АТФ-конкурентные ингибиторы mTOR, такие как сапанисертиб), ретиноиды (например, третиноин, алитретиноин, бексаротен и изотретиноин), ингибиторы топоизомераз (например, доксорубицин, этопозид, тенипозид, митоксантрон, новобиоцин, мербарон, аклатубицин, камптотецин и пролекарства или производные камптотецина, такие как иринотекан и топотекан) и растительные алкалоиды (например, алкалоиды барвинка винбластин, винорелбин, винкристин и виндезин; таксаны, такие как доцетаксел и паклитаксел).

[0054] Термин "антиметаболит" относится к группе соединений, которые можно использовать в лечении злокачественных новообразований. Антиметаболиты, как правило, по своей структуре схожи с соединением, участвующим в обычном метаболизме, таким как фолиевая кислота, пурин или пиримидин, что позволяет им противодействовать метаболическим процессам, включающим структурно схожее соединение. Например, антиметаболит 5-фторурацил ("фторурацил") противодействует метаболическим путям, включающим соединение урацил. В некоторых вариантах осуществления антиметаболиты включают антагонисты пиримидина, такие как капецитабин, цитарабин, децитабин, фторурацил и гемцитабин; антагонисты пурина, такие как флударабин и 6-меркаптопурин; и антагонисты фолата, такие как метотрексат и пеметрексед. В некоторых вариантах осуществления антиметаболиты включают кармофур, цитарабин, доксифлуридин, флоксуридин, фторурацил, флударабин, гемцитабин, гидроксикарбамид, 6-меркаптопурин, метотрексат, пеметрексед и тегафур. В некоторых вариантах осуществления антиметаболиты (например, фторпиримидины) включают капецитабин, кармофур, доксифлуридин, фторурацил, и тегафур (предпочтительно, капецитабин).

[0055] Термин "капецитабин" относится к пролекарству фторурацила, имеющему следующую структуру:



Капецитабин подвергается гидролизу в печени и тканях с образованием фторурацила, являющегося активным веществом. Фторурацил является фторированным антиметаболитом пиридина, ингибирующим тимидилатсинтетазу, блокирующим метилирование дезоксиуридиновой кислоты до тимидиловой кислоты, препятствующим синтезу ДНК, и в меньшей степени, РНК.

[0056] Термин "индекс ингибирования роста опухоли (TGI)" относится к значению, используемому для выражения степени, до которой средство (например, тукатиниб, антитело против HER2 или их комбинация) ингибирует рост опухоли по сравнению с неподвергнутым лечению контролем. Индекс TGI вычисляют для конкретного момента времени (например, конкретного количества дней в эксперименте или клиническом испытании) в соответствии со следующей формулой:

$$TGI = 1 - \left(\frac{Volume_{treated}(Tx\ Day\ X) - Volume_{treated}(Tx\ Day\ 0)}{Volume_{control}(Tx\ Day\ X) - Volume_{control}(Tx\ Day\ 0)} \right) \times 100\%$$

где "Tx день 0" означает первый день, когда вводят лекарственное средство (т.е. первый день проведения экспериментальной терапии или контрольной терапии (например, только носитель)), и "Tx день X" означает количество X дней после дня 0. Как правило, используют средние объемы в группах лечения и контрольных группах. В качестве неограничивающего примера, в эксперименте, в котором день исследования 0 соответствует "Tx дню 0", и индекс TGI вычисляют в день исследования 28 (т.е. "Tx день 28"), если средний объем опухоли в обеих группах в день исследования 0 составляет 250 мм³, и средние объемы опухолей в экспериментальной и контрольной группах составляют 125 мм³ и 750 мм³, соответственно, то индекс TGI в день 28 составляет 125%.

[0057] В рамках изобретения термин "синергический" или "синергия" относится к результату, наблюдаемому, когда введение комбинации компонентов или средств (например, комбинации тукатиниба и антитела против HER2) приводит к эффекту (например, ингибированию роста опухоли, увеличению времени выживания), превышающему эффект, который можно было бы ожидать с учетом аддитивных свойств или эффектов отдельных компонентов. В некоторых вариантах осуществления синергизм определяют посредством анализа Блисса (см., например, Fousquier *et al. Pharmacol. Res. Perspect.* (2015) 3(3):e00149; включенную, таким образом, в качестве ссылки в полном объеме для всех целей). В модели независимости Блисса предполагают, что эффекты лекарственных средств представляют собой исходы вероятностных процессов, и что

лекарственные средства действуют полностью независимо (т.е. лекарственные средства не мешают друг другу (например, лекарственные средства имеют разные места действия), но каждое из них вносит вклад в общий результат). В соответствии с моделью независимости Блисса, прогнозируемый эффект комбинации двух лекарственных средств вычисляют с использованием формулы:

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

где E_A и E_B представляют собой эффекты лекарственных средств А и В, соответственно, и E_{AB} представляет собой эффект комбинации лекарственных средств А и В. Если наблюдаемый эффект комбинации превышает прогнозируемый эффект E_{AB} , то комбинацию двух лекарственных средств считают синергической. Если наблюдаемый эффект комбинации равен E_{AB} , то эффект комбинации двух лекарственных средств считают аддитивным. Альтернативно, если наблюдаемый эффект комбинации меньше E_{AB} , то комбинацию двух лекарственных средств считают антагонистической.

[0058] Наблюдаемый эффект комбинации лекарственных средств может быть основан, например, на индексе TGI, размере опухоли (например, объеме, массе), абсолютном изменении размера опухоли (например, объема, массы) между двумя или более моментами времени (например, между первым днем проведения лечения и конкретным количеством дней после первого дня введения), скорости изменения размера опухоли (например, объема, массы) между двумя или более моментами времени (например, между первым днем проведения лечения и конкретным количеством дней после первого дня введения) или времени выживания индивидуума или популяции индивидуумов. Если в качестве меры наблюдаемого эффекта комбинации лекарственных средств используют индекс TGI, его можно определять в один или более моментов времени. Если индекс TGI определяют в два или более момента времени, в некоторых случаях в качестве меры наблюдаемого эффекта можно использовать среднее или медианное значение множества индексов TGI. Кроме того, индекс TGI можно определять у отдельного индивидуума или популяции индивидуумов. Если индекс TGI определяют в популяции, в качестве меры наблюдаемого эффекта можно использовать средний или медианный индекс TGI в популяции (например, в один или более моментов времени). Если в качестве меры наблюдаемого эффекта используют размер опухоли или скорость роста опухоли, размер опухоли или скорость роста опухоли можно измерять у индивидуума или в популяции индивидуумов. В некоторых случаях средний или медианный размер опухоли или скорость роста опухоли определяют у индивидуума в два или более момента времени или в популяции индивидуумов в один или более моментов времени. Если время выживания измеряют в популяции, в качестве меры наблюдаемого эффекта можно использовать среднее или медианное время выживания.

[0059] Прогнозируемый эффект комбинации E_{AB} можно вычислять с использованием однократной дозы или многократных доз лекарственных средств, составляющих комбинацию (например, тукатиниба и антитела против HER2). В некоторых вариантах осуществления прогнозируемый эффект комбинации E_{AB} вычисляют

с использованием только однократной дозы каждого лекарственного средства А и В (например, тукатиниба и антитела против HER2), а значения E_A и E_B основаны на наблюдаемом эффекте каждого лекарственного средства при их введении в качестве отдельного средства. Если значения E_A и E_B основаны на наблюдаемых эффектах вводимых лекарственных средств А и В в качестве отдельных средств, E_A и E_B могут быть основаны, например, на индексах TGI, размерах опухоли (например, объеме, массе), измеряемых в один или более моментов времени, абсолютных изменениях размера опухоли (например, объема, массы) между двумя или более моментами времени (например, между первым днем проведения лечения и конкретным количеством дней после первого дня введения), скоростях изменения размеров опухоли (например, объема, массы) между двумя или более моментами времени (например, между первым днем проведения лечения и конкретным количеством дней после первого дня введения) или времени выживания индивидуума или популяции индивидуумов в каждой группе лечения.

[0060] Если в качестве меры наблюдаемых эффектов используют индексы TGI, их можно определять в один или более моментов времени. Если индексы TGI определяют в два или более момента времени, в некоторых случаях в качестве меры наблюдаемых эффектов можно использовать средние или медианные значения. Кроме того, индексы TGI можно определять у отдельного индивидуума или в популяции индивидуумов в каждой группе лечения. Если индексы определяют TGI в популяциях индивидуумов, в качестве меры наблюдаемых эффектов можно использовать средние или медианные индексы TGI в каждой популяции (например, в один или более моментов времени). Если в качестве меры наблюдаемых эффектов используют размеры опухоли или скорости роста опухоли, размеры опухоли или скорости роста опухоли можно измерять у индивидуума или в популяции индивидуумов в каждой группе лечения. В некоторых случаях средние или медианные размеры опухоли или скорости роста опухоли определяют для индивидуумов в двух или более моментах времени или в популяциях индивидуумов в один или более моментов времени. Если время выживания измеряют в популяции, в качестве меры наблюдаемых эффектов можно использовать среднее или медианное время выживания.

[0061] В некоторых вариантах осуществления прогнозируемый эффект комбинации E_{AB} вычисляют с использованием диапазона доз (т.е. эффекты каждого лекарственного средства при введении в качестве отдельного средства наблюдают при многократных дозах, и наблюдаемые эффекты при многократных дозах используют для определения прогнозируемого эффекта комбинации в конкретной дозе). В качестве неограничивающего примера, E_{AB} можно вычислять с использованием значений E_A и E_B , вычисленных по следующим формулам:

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

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

где E_{Amax} и E_{Bmax} представляют собой максимальные эффекты лекарственных средств А и В, соответственно, A_{50} и B_{50} являются полумаксимальными эффективными дозами лекарственных средств А и В, соответственно, а и b являются вводимыми дозами лекарственных средств А и В, соответственно, и p и q являются коэффициентами, полученными с помощью кривых доза–ответ для лекарственных средств А и В, соответственно (см., например, Foucquier *et al. Pharmacol. Res. Perspect.* (2015) 3(3):e00149).

[0062] В некоторых вариантах осуществления комбинацию двух или более лекарственных средств считают синергической, если комбинация приводит к наблюдаемому индексу TGI, превышающему прогнозируемый индекс TGI для комбинации лекарственных средств (например, если прогнозируемый индекс TGI зависит от предположения, что лекарственные средства приводят к комбинированному эффекту, являющемуся аддитивным). В некоторых случаях комбинацию считают синергической, если наблюдаемый индекс TGI составляет по меньшей мере на приблизительно 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% или 80% больше прогнозируемого индекса TGI для комбинации лекарственных средств.

[0063] В некоторых вариантах осуществления скорость роста опухоли (например, скорость изменения размера (например, объема, массы) опухоли) используют для определения того, является ли комбинация лекарственных средств синергической (например, комбинация лекарственных средств является синергической, если скорость роста опухоли меньше скорости, ожидаемой, если комбинация лекарственных средств приводит к аддитивному эффекту). В некоторых вариантах осуществления время выживания используют для определения того, является ли комбинация лекарственных средств синергической (например, комбинация лекарственных средств является синергической, если время выживания индивидуума или популяции индивидуумов больше времени, ожидаемого, если комбинация лекарственных средств приводит к аддитивному эффекту).

[0064] Термин "KRAS" относится к гену, кодирующему ГТФазу KRAS. Ген KRAS также известен как гомолог вирусного онкогена саркому крыс Kirsten V–Ki–ras2, K–Ras, C–Ki–RAS, K–Ras2, KRAS2 и трансформирующий белок p21. У людей KRAS локализован на хромосоме 12 и содержит четыре кодирующих экзона и 5'–некодирющий экзон. KRAS является членом подсемейства ГТФаз Ras и, главным образом, участвует в регуляции роста и деления клеток. В частности, KRAS передает сигналы от поверхности клетки (например, от активированных рецепторов HER2) к ядру клетки через путь RAS/MAPK.

Идентифицированы мутации в *KRAS*, в частности, активирующие мутации (например, мутации, приводящие к конститутивно активному ГТФ-связанному состоянию и активации нижележащих пролиферативных путей передачи сигнала), и в некоторых случаях они коррелируют с плохим ответом на направленные против HER2 способы терапии. Мутации в *KRAS* обнаруживают в приблизительно 35–45% CRC у людей, и конкретные кодоны 12 и 13 (обнаруживаемые в экзоне 2) являются мутационными горячими точками, при этом приблизительно 95% мутаций *KRAS* локализуются в одном из этих двух кодонов. Распространенные мутации *KRAS*, обнаруживаемые в CRC, включают G12D, G12A, G12R, G12C, G12S, G12V и G13D. Неограничивающие примеры последовательностей мРНК *KRAS* приведены в GenBank под номерами NM_004985 → NP_004976 и NM_033360 → NP_203524.

[0065] Термин "NRAS" относится к гену, кодирующему ГТФазу NRAS. Ген *NRAS* также известен как гомолог вирусного онкогена нейробластомы *Ras*, *N-Ras*, *NRAS1*, *CMNS* и *ALPS4*. У людей *KRAS* локализован на хромосоме 1 и содержит семь экзонов. NRAS является членом подсемейства ГТФаз *Ras* и участвует в регуляции роста и деления клеток. В частности, NRAS передает сигналы от поверхности клетки (например, от активированных рецепторов HER2) к ядру клетки через путь RAS/MAPK. В некоторых случаях активирующие мутации *NRAS* (например, мутации, приводящие к конститутивно активному ГТФ-связанному состоянию и активации нижележащих пролиферативных путей передачи сигнала) коррелируют с плохим ответом на направленные против HER2 способы терапии. Мутации, идентифицированные при колоректальном раке, включают I263T, S310F, A466T, R678Q, L755S, V777L, V842I, R868W и N1219S. Неограничивающий пример последовательности мРНК NRAS приведен в GenBank под номером NM_002524 → NP_002515.

[0066] Термин "*BRAF*" относится к гену, кодирующему сериновую/треониновую киназу B-Raf. Ген *BRAF* также известен как прото-онкоген B-Raf, гомолог B вирусного онкогена саркомы мышей v-Raf, *B-RAF1*, *BRAF1*, *NS7*, *B-Raf*, и *RAFBI*. У людей *BRAF* локализован на хромосоме 7. B-Raf является членом семейства киназ Raf и участвует в регуляции роста и деления клеток. В частности, B-Raf передает сигналы от поверхности клетки (например, от активированных рецепторов HER2) к ядру клетки через путь RAS/MAPK. Мутации в *BRAF* вносят вклад в развитие некоторых злокачественных новообразований и в некоторых случаях ассоциированы с плохим ответом на направленные против HER2 способы терапии. Мутация *BRAF* V600E идентифицирована при колоректальном раке. Дополнительные идентифицированные мутации *BRAF* включают R461I, I462S, G463E, G463V, G465A, G465E, G465V, G468A, G468E, N580S, E585K, D593V, F594L, G595R, L596V, T598I, V599D, V599E, V599K, V599R, V600K и A727V. Неограничивающий пример последовательности мРНК NRAS приведен в GenBank под номером NM_004333 → NP_004324.

III. Описание вариантов осуществления

A. Способы лечения и улучшения злокачественного новообразования

[0067] В одном из аспектов настоящее изобретение относится к способу лечения или улучшения эффектов злокачественного новообразования (например, колоректального рака, рака пищевода, рака желудка, холангиокарциномы, немелкоклеточного рака легких, рака мочевого пузыря, рака желчных протоков, рака молочной железы или их комбинации) у индивидуума, включающему введение индивидууму антитела против HER2 в комбинации с тукатинибом. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления способ дополнительно включает введение химиотерапевтического средства (например, антиметаболита, такого как капецитабин). В некоторых предпочтительных вариантах осуществления злокачественное новообразование является HER2-положительным (например, HER2 1+, 2+ или 3+) злокачественным новообразованием. В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование является метастазирующим злокачественным новообразованием. В некоторых случаях злокачественное новообразование является HER2-положительным метастазирующим злокачественным новообразованием. В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование является нерезектабельным, местнораспространенным злокачественным новообразованием.

[0068] Антитела против HER2, подходящее для лечения или улучшения злокачественного новообразования способами по настоящему изобретению, включают, в качестве неограничивающих примеров, трастузумаб, пертузумаб, адо-трастузумаб эмтанзин, маргетуксимаб и их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления антитело против HER2 включает трастузумаб. В некоторых вариантах осуществления антитело против HER2 включает комбинацию трастузумаба и пертузумаба.

[0069] Способы по настоящему изобретению можно использовать для профилактики или лечения любого количества злокачественных новообразований, включая различные солидные опухоли, в частности, HER2-положительные метастазирующие злокачественные новообразования. В некоторых вариантах осуществления тип злокачественного новообразования, подвергаемого лечению или улучшению, выбран из группы, состоящей из колоректального рака, рака желудка, рака легких (например, немелкоклеточного рака легких (NSCLC)), рака желчных протоков (например, холангиокарциномы, рака желчного пузыря), рака мочевого пузыря, рака пищевода, меланомы, рака яичников, рака печени, рака предстательной железы, рака поджелудочной железы, рака тонкого кишечника, рака головы и шеи, рака матки, рака молочной железы и рака шейки матки. В некоторых случаях способы можно использовать для лечения HER2-положительных злокачественных новообразований неизвестного первичного типа. В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование, подвергаемое лечению или улучшению, выбрано из группы, состоящей из колоректального рака, рака пищевода, рака желудка, холангиокарциномы, немелкоклеточного рака легких, рака мочевого пузыря, рака молочной железы и рака желчных протоков. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления злокачественное новообразование является раком молочной железы.

[0070] В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование является злокачественным новообразованием на поздней стадии. В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование является резистентным к лекарственному средству злокачественным новообразованием (например, злокачественное новообразование является резистентным к цетуксимабу или панитумумабу). В некоторых случаях злокачественное новообразование является мультирезистентным злокачественным новообразованием. В некоторых вариантах осуществления индивидуум имеет злокачественное новообразование, являющееся рецидивирующим, рефрактерным или резистентным к одному или более лекарственным средствам или способам терапии, являющимся стандартами лечения для злокачественного новообразования, подвергаемого лечению. В некоторых случаях индивидуум имеет злокачественное новообразование, являющееся рецидивирующим, рефрактерным или резистентным к стандарту лечения, включающему цетуксимаб или панитумумаб. В некоторых вариантах осуществления пациента ранее лечили фторпиримидином (например, 5-фторурацилом, капецитабином), оксалиплатином, иринотеканом или антителом против VEGF (например, бевацизумабом, рамуцирумабом, зив-афлиберцептом), или такое лечение противопоказано индивидууму.

[0071] В некоторых вариантах осуществления доза тукатиниба составляет приблизительно от 0,1 мг до 10 мг на кг массы тела индивидуума (например, приблизительно 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 или 10 мг на кг массы тела индивидуума). В некоторых вариантах осуществления доза тукатиниба составляет приблизительно от 2 до 8 мг на кг массы тела индивидуума (например, приблизительно от 3 до 7; приблизительно от 4 до 7; приблизительно от 2,5 до 6; приблизительно 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5 или 8). В некоторых вариантах осуществления доза тукатиниба составляет приблизительно от 10 мг и 100 мг на кг массы тела индивидуума (например, приблизительно 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 или 100 мг на кг массы тела индивидуума). В некоторых вариантах осуществления доза тукатиниба составляет приблизительно от 1 мг и 50 мг на кг массы тела индивидуума (например, приблизительно 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 или 50 мг на кг массы тела индивидуума). В некоторых случаях доза тукатиниба составляет приблизительно 50 мг на кг массы тела индивидуума.

[0072] В некоторых вариантах осуществления доза тукатиниба содержит приблизительно от 1 мг и 100 мг (например, приблизительно 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 или 100 мг) тукатиниба. В некоторых вариантах осуществления доза тукатиниба содержит приблизительно от 100 мг до 1000 мг (например, приблизительно 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 или 1000 мг) тукатиниба. В некоторых вариантах осуществления доза тукатиниба составляет приблизительно 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 или 500 мг (например, при введении дважды в сутки). В некоторых вариантах осуществления доза тукатиниба составляет приблизительно 300 мг (например, при введении дважды в сутки).

[0073] В некоторых вариантах осуществления доза тукатиниба содержит по меньшей мере приблизительно от 1000 мг до 10000 мг (например, по меньшей мере приблизительно 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900, 3000, 3100, 3200, 3300, 3400, 3500, 3600, 3700, 3800, 3900, 4000, 4100, 4200, 4300, 4400, 4500, 4600, 4700, 4800, 4900, 5000, 5100, 5200, 5300, 5400, 5500, 5600, 5700, 5800, 5900, 6000, 6100, 6200, 6300, 6400, 6500, 6600, 6700, 6800, 6900, 7000, 7100, 7200, 7300, 7400, 7500, 7600, 7700, 7800, 7900, 8000, 8100, 8200, 8300, 8400, 8500, 8600, 8700, 8800, 8900, 9000, 9100, 9200, 9300, 9400, 9500, 9600, 9700, 9800, 9900, 10000 или более мг) тукатиниба.

[0074] В некоторых вариантах осуществления доза тукатиниба содержит терапевтически эффективное количество тукатиниба. В некоторых вариантах осуществления доза тукатиниба содержит количество тукатиниба, меньшее, чем терапевтически эффективное количество (например, при введении многократных доз для достижения желаемого клинического или терапевтического эффекта).

[0075] В некоторых вариантах осуществления доза антитела против HER2 составляет приблизительно от 0,1 мг до 10 мг на кг массы тела индивидуума (например, приблизительно 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 или 10 мг на кг массы тела индивидуума). В некоторых вариантах осуществления доза антитела против HER2 составляет приблизительно от 10 мг до 100 мг на кг массы тела индивидуума (например, приблизительно 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 или 100 мг на кг массы тела индивидуума). В некоторых вариантах осуществления доза антитела против HER2 составляет по меньшей мере приблизительно от 100 мг до 500 мг на кг массы тела индивидуума (например, по меньшей мере приблизительно 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500 или более мг на кг массы тела индивидуума). В некоторых случаях доза антитела против HER2 составляет приблизительно 6 мг на кг массы тела индивидуума. В других случаях доза антитела против HER2 составляет приблизительно 8 мг на кг массы тела индивидуума. В некоторых случаях доза антитела против HER2 составляет приблизительно 2 мг на кг массы тела индивидуума. В некоторых других случаях доза антитела против HER2 составляет приблизительно 20 мг на кг массы тела индивидуума. В некоторых вариантах осуществления вводят начальную ударную дозу 8 мг/кг, а затем вводят последующие дозы 6 мг/кг.

[0076] В некоторых вариантах осуществления доза антитела против HER2 содержит приблизительно от 1 мг до 100 мг (например, приблизительно 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 или 100 мг) антитела против HER2. В некоторых вариантах осуществления доза антитела против HER2 содержит приблизительно от 100 мг до 1000 мг (например, приблизительно 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 или 1000 мг) антитела против HER2.

[0077] В некоторых вариантах осуществления доза антитела против HER2 содержит приблизительно от 100 мг до 400 мг (например, приблизительно 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375 или 400 мг) антитела против HER2. В качестве неограничивающего примера, при использовании дозы 6 мг/кг доза для индивидуума массой 50 кг составляет приблизительно 300 мг. В качестве другого неограничивающего примера, при использовании дозы 8 мг/кг доза для индивидуума массой 50 кг составляет приблизительно 400 мг.

[0078] В некоторых вариантах осуществления доза антитела против HER2 содержит по меньшей мере приблизительно от 1000 мг до 10000 мг (например, по меньшей мере приблизительно 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900, 3000, 3100, 3200, 3300, 3400, 3500, 3600, 3700, 3800, 3900, 4000, 4100, 4200, 4300, 4400, 4500, 4600, 4700, 4800, 4900, 5000, 5100, 5200, 5300, 5400, 5500, 5600, 5700, 5800, 5900, 6000, 6100, 6200, 6300, 6400, 6500, 6600, 6700, 6800, 6900, 7000, 7100, 7200, 7300, 7400, 7500, 7600, 7700, 7800, 7900, 8000, 8100, 8200, 8300, 8400, 8500, 8600, 8700, 8800, 8900, 9000, 9100, 9200, 9300, 9400, 9500, 9600, 9700, 9800, 9900, 10000 или более мг) антитела против HER2.

[0079] В некоторых вариантах осуществления доза антитела против HER2 содержит терапевтически эффективное количество антитела против HER2. В некоторых вариантах осуществления доза антитела против HER2 содержит количество антитела против HER2, меньшее, чем терапевтически эффективное количество (например, при введении многократных доз для достижения желаемого клинического или терапевтического эффекта).

[0080] В некоторых вариантах осуществления доза антимабола (например, капецитабина) составляет приблизительно от 100 мг до 2000 мг на мм² площади поверхности тела индивидуума (например, приблизительно 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000, 1050, 1100, 1150, 1200, 1250, 1300, 1350, 1400, 1450, 1500, 1550, 1600, 1650, 1700, 1750, 1800, 1850, 1900, 1950 или 2000 мг на мм² площади поверхности тела индивидуума). В некоторых случаях доза антимабола составляет приблизительно 1000 мг на мм² площади поверхности тела индивидуума. В некоторых случаях доза антимабола составляет приблизительно 1250 мг на мм² площади поверхности тела индивидуума.

[0081] В некоторых вариантах осуществления доза антиметаболита (например, капецитабина) содержит приблизительно от 100 мг до 4000 мг (например, приблизительно 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900, 3000, 3100, 3200, 3300, 3400, 3500, 3600, 3700, 3800, 3900 или 4000 мг) капецитабина. В некоторых вариантах осуществления доза антиметаболита составляет приблизительно 150, 300, 450, 500, 600, 650, 750, 800, 900, 950, 1000 или 1100 мг. В некоторых вариантах осуществления доза капецитабина находится в таблетках 150 или 500 мг.

[0082] В некоторых вариантах осуществления доза антиметаболита (например, капецитабина) содержит терапевтически эффективное количество антиметаболита. В некоторых вариантах осуществления доза антиметаболита содержит количество антиметаболита, меньшее, чем терапевтически эффективное количество (например, при введении многократных доз для достижения желаемого клинического или терапевтического эффекта).

[0083] Данные, полученные, например, в исследованиях на животных (например, грызунах и обезьянах) можно использовать для составления диапазона доз для использования на людях. Доза соединений по настоящему изобретению, предпочтительно, попадает в диапазон концентраций в кровотоке, включающих ED_{50} с небольшой токсичностью или без нее. Доза может варьироваться в этом диапазоне в зависимости от используемой лекарственной формы и пути введения. В случае любой композиции (например, содержащей комбинацию тукатиниба, антитела против HER2 или капецитабина) для использования в способах по изобретению, терапевтически эффективную дозу можно оценивать исходно с помощью анализов культур клеток. Дозу можно составлять в моделях на животных для достижения диапазона концентраций в плазме, включающего IC_{50} (концентрации тестируемого соединения, с помощью которой достигают полумаксимального ингибирования симптомов), что определяют в культуре клеток. Такую информацию можно использовать для более точного определения подходящих доз у людей. Уровни в плазме можно измерять, например, посредством высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

[0084] Кроме того, следует понимать, что подходящие дозы композиции (например, содержащей комбинацию тукатиниба, антитела против HER2 или капецитабина) зависят от активности композиции в отношении достигаемого желаемого эффекта. Когда млекопитающему необходимо вводить одну или более из этих композиций, лечащий врач, ветеринар или исследователь, например, сначала может прописывать относительно низкую дозу, затем повышая дозу до достижения соответствующего ответа. Кроме того, следует понимать, что конкретный уровень доз для любого конкретного млекопитающего зависит от различных факторов, включая активность конкретной используемой композиции; возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол и питание индивидуума; время введения; путь введения; скорость и способ

выведения; эффекты любых комбинаций лекарственных средств и степень экспрессии или активности, подлежащих модуляции.

[0085] В определенных вариантах осуществления индивидууму вводят комбинацию тукатиниба, антитела против HER или антиметаболита (например, капецитабина). Если индивидууму совместно вводят тукатиниб, антитело против HER2 или антиметаболит, тукатиниб, антитело против HER2 или антиметаболит можно вводить одновременно или последовательно. В некоторых вариантах осуществления антитело против HER2 или антиметаболит вводят во время введения тукатиниба. В некоторых вариантах осуществления антитело против HER2 или антиметаболит вводят перед введением тукатиниба. В некоторых вариантах осуществления антитело против HER2 или антиметаболит вводят после введения тукатиниба. Тукатиниб и капецитабин можно вводить совместно или последовательно (например, тукатиниб можно вводить до или после капецитабина).

[0086] В некоторых вариантах осуществления тукатиниб и антитело против HER2 или антиметаболит вводят одновременно. В некоторых вариантах осуществления тукатиниб и антитело против HER2 или антиметаболит не вводят одновременно, а вводят одинаковое количество раз в сутки, или одинаковое количество раз в неделю, или одинаковое количество раз в месяц (например, все вводят раз в сутки, дважды в сутки, раз в неделю, дважды в неделю и т.д.). В некоторых вариантах осуществления тукатиниб, антитело против HER2 или антиметаболит вводят по разным схемам. В качестве неограничивающего примера, тукатиниб вводят раз в сутки, а антитело против HER2 вводят дважды в сутки, или наоборот. В качестве другого неограничивающего примера, тукатиниб вводят раз в сутки, а антитело против HER2 вводят раз каждые 2, 3, 4, 5, 6 или более дней, или наоборот. Специалистам в этой области также будет понятно, что некоторые факторы могут влиять на дозу и временной режим, необходимые для эффективного лечения индивидуума, включая, в качестве неограничивающих примеров, тяжесть заболевания или злокачественного состояния, предшествующее лечение, общее состояние здоровья или возраст индивидуума и другие имеющиеся заболевания. Кроме того, лечение индивидуума с использованием терапевтически эффективного количества композиции (например, содержащей комбинацию тукатиниба и антитела против HER2) может включать однократное введение или, предпочтительно, курс лечения.

[0087] Оптимальные дозы, токсичность и терапевтическая эффективность композиций (например, содержащих комбинацию тукатиниба и антитела против HER2), вводимых способами по настоящему изобретению, могут варьироваться в зависимости от относительной активности вводимой композиции, и их можно определять стандартными фармацевтическими способами в культурах клеток или на экспериментальных животных, например, определяя LD₅₀ (дозу, летальную для 50% популяции) и ED₅₀ (дозу, терапевтически эффективную для 50% популяции). Соотношение доз между токсическими и терапевтическими эффектами представляет собой терапевтический индекс, и его можно выражать как соотношение LD₅₀/ED₅₀. Предпочтительными являются

средства, демонстрирующие большие терапевтические индексы. Хотя можно использовать средства, демонстрирующие токсические побочные эффекты, необходимо соблюдать осторожность при дизайне системы доставки, направляющие такие средства в участок поврежденной ткани, для минимизации потенциального вреда для нормальных клеток и, таким образом, уменьшения побочных эффектов.

[0088] Оптимальные схемы введения можно вычислять с помощью измерений накопления активного ингредиента в организме индивидуума. В основном, доза составляет от приблизительно 1 нг до приблизительно 1000 мг на кг массы тела, и ее можно вводить один раз или более в сутки, неделю, месяц или год. Специалисты в этой области легко могут определять оптимальные дозы, способы введения и частоту повторения. Специалист в этой области может определять оптимальную дозу для введения комбинации тукатиниба, антитела против HER2 или капецитабина человеку с помощью общепринятых протоколов, известных в этой области и описанных в настоящем описании.

[0089] Если тукатиниб, антитело против HER2 или антиметаболит вводят одновременно или последовательно, дозы тукатиниба, антитела против HER2 или антиметаболита могут являться любой дозой, представленной в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления дозы тукатиниба, антитела против HER2 или антиметаболита представляют собой терапевтически эффективные количества. В некоторых вариантах осуществления доза тукатиниба является терапевтически эффективным количеством, и доза антитела против HER2 или антиметаболита являются меньшими, чем терапевтически эффективное количество (т.е. одну или более последующих доз антитела против HER2 или антиметаболита вводят для введения индивидууму терапевтически эффективного количества). В некоторых вариантах осуществления доза антитела против HER2 или антиметаболита являются терапевтически эффективным количеством, а доза тукатиниба является меньшей, чем терапевтически эффективное количество (т.е. одну или более последующих доз тукатиниба вводят для введения индивидууму терапевтически эффективного количества). В некоторых случаях доза тукатиниба составляет приблизительно 150, 200, 250 или 300 мг (например, при введении дважды в сутки), доза антитела против HER2 составляет приблизительно 2 мг, 6 мг или 8 мг на кг массы тела индивидуума (например, при введении раз в сутки или раз каждые 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 или более дней), или доза антиметаболита составляет приблизительно 1000 мг на мм² площади поверхности тела индивидуума (например, при введении дважды в сутки). В других случаях доза тукатиниба составляет приблизительно 150, 200, 250 или 300 мг (например, при введении дважды в сутки), доза антитела против HER2 составляет приблизительно 600 мг (например, при введении раз в сутки или раз каждые 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 или более дней), или доза антиметаболита составляет приблизительно 1000 мг на мм² площади поверхности тела индивидуума (например, при введении дважды в сутки).

[0090] Если тукатиниб, антитело против HER2 или антиметаболит вводят индивидууму совместно и одновременно, их можно вводить одним путем или разными путями. В качестве неограничивающего примера, тукатиниб или антиметаболит можно вводить перорально, и антитело против HER2 можно одновременно вводит внутривенно, внутримышечно, подкожно или интраперитонеально.

[0091] В случае последующего совместного введения тукатиниб можно вводить до антитела против HER2 или антиметаболита, или наоборот. В некоторых вариантах осуществления тукатиниб и антитело против HER2 или антиметаболит вводят одним путем, но введение тукатиниба и антитела против HER2 или капецитабина осуществляют с некоторым временным интервалом. В некоторых вариантах осуществления тукатиниб и антитело против HER2 или антиметаболит вводят разными путями, и введение тукатиниба и антитела против HER2 или антиметаболита осуществляют с некоторым временным интервалом. В качестве неограничивающего примера, тукатиниб вводят перорально, а затем антитело против HER2 вводят другим путем (например, внутривенно, внутримышечно, подкожно, внутриопухолево или интраперитонеально) через некоторое время, или наоборот. Кроме того, антиметаболит можно вводить перорально до или после тукатиниба или антитела против HER2.

[0092] В случае последующего совместного введения специалист в этой области легко может определять соответствующий временной интервал между введением тукатиниба и другого средства или средств (т.е. антитела против HER2 или антиметаболита). В некоторых вариантах осуществления введение тукатиниба и другого средства или средств осуществляют с интервалом приблизительно 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 или более минут. В некоторых вариантах осуществления введение тукатиниба и другого средства или средств осуществляют с интервалом приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или более часов. В некоторых вариантах осуществления введение тукатиниба и другого средства или средств осуществляют с интервалом приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или более дней. В некоторых вариантах осуществления введение тукатиниба и другого средства или средств осуществляют с интервалом приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 или более недель. В некоторых вариантах осуществления введение тукатиниба и другого средства или средств осуществляют с интервалом приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или более месяцев.

[0093] В некоторых вариантах осуществления тукатиниб и другое средство или средства (т.е. антитело против HER2 или антиметаболит) вводят 1, 2, 3, 4, 5 или более раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления тукатиниб и другое средство или средства (например, антитело против HER2 и химиотерапевтическое средство) вводят 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или более раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления тукатиниб и другое

средство или средства вводят 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 или более раз в месяц.

[0094] В некоторых вариантах осуществления тукатиниб и другое средство или средства вводят раз приблизительно каждые 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более дней. В некоторых вариантах осуществления тукатиниб и другое средство или средства вводят приблизительно раз каждые 1, 2, 3, 4 или более недели. В некоторых вариантах осуществления тукатиниб и другое средство или средства вводят раз приблизительно каждые 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 или более месяцев.

[0095] После успешного лечения желательной может быть поддерживающая терапия индивидуума для профилактики рецидивирования злокачественного новообразования (например, колоректального рака, рака пищевода, рака желудка, холангиокарциномы, немелкоклеточного рака легких, рака мочевого пузыря, рака желчных протоков, рака молочной железы или их комбинации).

[0096] Специалисты в этой области могут определять терапевтически эффективное количество, особенно с учетом подробного описания, представленного в настоящем описании. Как правило, эффективное или терапевтически эффективное количество композиции (например, содержащей комбинацию тукатиниба и другого средства или средств) определяют, сначала вводя низкую дозу или небольшое количество композиции, а затем постепенно повышая вводимую дозу или дозы до достижения желаемого эффекта у подвергаемого лечению индивидуума с минимальными токсическими побочными эффектами или без них.

[0097] Осуществляют однократное или многократное введение композиции (например, содержащей комбинацию тукатиниба и другого средства или средств) в зависимости от дозы и частоты введения, необходимых пациенту и переносимых им. В любом случае, композиция должна обеспечивать достаточное количество композиции для эффективного лечения пациента. Как правило, доза является достаточной для профилактики, лечения или улучшения эффектов, симптомов или признаков заболевания, не приводя к неприемлемой токсичности для пациента.

[0098] В некоторых вариантах осуществления лечение индивидуума включает ингибирование роста клеток злокачественного новообразования (например, колоректального рака, рака пищевода, рака желудка, холангиокарциномы, немелкоклеточного рака легких, рака мочевого пузыря, рака желчных протоков, рака молочной железы или их комбинации), ингибирование пролиферации злокачественных клеток, ингибирование миграции злокачественных клеток, ингибирование инвазии злокачественных клеток, снижение или элиминацию одного или более признаков или симптомов злокачественного новообразования, уменьшение размера (например, объема) злокачественного новообразования, снижения количества злокачественных новообразований, снижения количества злокачественных клеток, индуцирование некроза злокачественных клеток, пироптоза, онкоза, апоптоза, аутофагии или других видов гибели клеток, повышение времени выживания индивидуума или усиления терапевтических

эффектов другого лекарственного средства или терапии. В конкретных случаях у индивидуума нет злокачественного новообразования.

[0099] Размер опухоли (например, объем) можно измерять способами, включающими, в качестве неограничивающих примеров, рентгенографию, компьютерную томографию (КТ) с контрастом или без него, магнитно–резонансную томографию (MRI) с контрастом или без него, позитронно–эмиссионную томографию (PET), ультразвуковое исследование и их комбинации. В некоторых вариантах осуществления измеряют наличие или размер метастазов опухоли (например, в грудной клетке, брюшной полости, малом тазу или головном мозге). Очаги опухоли также можно подвергать мониторингу с использованием таких способов, как фотосъемка (например, фотосъемка кожи), биопсия, визуализация костной ткани, лапароскопия и эндоскопия.

[0100] В некоторых вариантах осуществления лечение индивидуума приводит к индексу ингибирования роста опухоли (TGI), составляющему приблизительно от 10% до 70% (например, приблизительно 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, или 70%). Предпочтительно, лечение индивидуума приводит к индексу TGI, составляющему по меньшей мере приблизительно 70% (например, приблизительно 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% или 100%). Более предпочтительно, лечение индивидуума приводит к индексу TGI, составляющему по меньшей мере приблизительно 85% (например, приблизительно 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%). Даже более предпочтительно, лечение индивидуума приводит к индексу TGI, составляющему по меньшей мере приблизительно 95% (например, приблизительно 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%). Наиболее предпочтительно, лечение индивидуума приводит к индексу TGI, составляющему приблизительно 100% или более (например, приблизительно 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% или более).

[0101] В некоторых вариантах осуществления лечение индивидуума приводит к индексу TGI, превышающему индекс TGI, наблюдаемый, когда тукатиниб и другое средство или средства используют по отдельности. В некоторых случаях, лечение индивидуума приводит к индексу TGI, превышающему индекс TGI, наблюдаемый, если используют только тукатиниб. В других случаях лечение индивидуума приводит к индексу TGI, превышающему индекс TGI, наблюдаемый, если используют только антитело против HER2. В некоторых вариантах осуществления лечение индивидуума приводит к индексу TGI, превышающему индекс TGI, наблюдаемый, если используют только химиотерапевтическое средство (например, антиметаболит, такой как капецитабин). В некоторых вариантах осуществления лечение индивидуума приводит к индексу TGI, составляющему по меньшей мере приблизительно на 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% или 80% больше, чем индекс TGI,

наблюдаемый, если тукатиниб, антитело против HER2 или химиотерапевтическое средство используют по отдельности.

[0102] В некоторых вариантах осуществления комбинация антитела против HER2, тукатиниба и химиотерапевтического средства (например, антимеркаптопурин, такого как капецитабин) является синергической. В некоторых вариантах осуществления в отношении синергической комбинации лечение индивидуума приводит к индексу TGI, превышающему индекс TGI, который можно было бы ожидать, если комбинация тукатиниба, антитела против HER2 и химиотерапевтического средства приводит к аддитивному эффекту. В некоторых случаях индекс TGI, наблюдаемый, когда вводят комбинацию антитела против HER2, тукатиниба и химиотерапевтического средства, составляет по меньшей мере на приблизительно 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%, или 80% больше, чем индекс TGI, который можно было бы ожидать, если комбинация тукатиниба, антитела против HER2 и антимеркаптопурин приводит к аддитивному эффекту.

[0103] В некоторых вариантах осуществления определяют статус HER2 в анализируемой клетке. Определение можно осуществлять перед началом лечения (т.е. введения тукатиниба, антитела против HER2 и химиотерапевтического средства), во время лечения или по окончании лечения. В некоторых случаях определение статуса HER2 приводит к решению изменить терапию (например, перейти на другое антитело против HER2, добавить другое антитело против HER2 в схему лечения, прекратить использование антитела против HER2, тукатиниба или химиотерапевтического средства, прекратить всю терапию или перейти с другого способа лечения на способ по настоящему изобретению).

[0104] В некоторых вариантах осуществления определяют, что анализируемая клетка гиперэкспрессирует или не гиперэкспрессирует HER2. В некоторых вариантах осуществления определяют, что клетка представляет собой HER2 3+, HER2 2+, HER2 1+ или HER2 0 (т.е. HER не гиперэкспрессирован).

[0105] В некоторых вариантах осуществления анализируемая клетка является злокачественной клеткой. В некоторых случаях анализируемую клетку получают из индивидуума, имеющего злокачественное новообразование. Анализируемую клетку можно получать в виде биоптата, посредством хирургической резекции или в виде тонкоигольного пунктата (FNA). В некоторых вариантах осуществления анализируемая клетка является циркулирующей опухолевой клеткой (CTC).

[0106] Экспрессию HER2 можно сравнивать с референсной клеткой. В некоторых вариантах осуществления референсная клетка является незлокачественной клеткой, полученной из того же индивидуума, что и анализируемая клетка. В некоторых вариантах осуществления референсная клетка является незлокачественной клеткой, полученной из другого индивидуума или популяции индивидуумов. В некоторых вариантах осуществления измерение экспрессии HER2 включает, например, определение

копийности или амплификации гена *HER2*, секвенирование нуклеиновых кислот (например, секвенирование геномной ДНК или кДНК), измерение экспрессии мРНК, измерение количества белка или их комбинацию. Способы тестирования *HER2* включают иммуногистохимию (ИHC), флуоресцентную гибридизацию *in situ* (FISH), хромогенную гибридизацию *in situ* (CISH), ELISA и количественный анализ РНК (например, экспрессии *HER2*) с использованием таких способов, как RT–ПЦР и анализ с помощью микрочипов.

[0107] В некоторых вариантах осуществления определяют, что анализируемая клетка является *HER2*–положительной, если *HER2* экспрессируется на более высоком уровне в анализируемой клетке по сравнению с референсной клеткой. В некоторых вариантах осуществления определяют, что клетка является *HER2*–положительной, если *HER2* гиперэкспрессирован по меньшей мере в приблизительно 1,5 раза (например, приблизительно 1,5 раза, 2 раза, 2,5 раза, 3 раза, 3,5 раза, 4 раза, 4,5 раза, 5 раз, 5,5 раз, 6 раз, 6,5 раз, 7 раз, 7,5 раз, 8 раз, 8,5 раз, 9 раз, 9,5 раз, 10 раз, 11 раз, 12 раз, 13 раз, 14 раз, 15 раз, 16 раз, 17 раз, 18 раз, 19 раз, 20 раз, 25 раз, 30 раз, 35 раз, 40 раз, 45 раз, 50 раз, 55 раз, 60 раз, 65 раз, 70 раз, 75 раз, 80 раз, 85 раз, 90 раз, 95 раз, 100 раз или более) по сравнению с референсной клеткой. В некоторых вариантах осуществления определяют, что клетка является *HER2*–положительной, если *HER2* гиперэкспрессирован по меньшей мере в приблизительно 1,5 раза по сравнению с референсной клеткой.

[0108] В некоторых вариантах осуществления определяют, что анализируемая клетка является *HER2*–положительной, если соотношение сигнала FISH или CISH составляет более 2. В некоторых вариантах осуществления определяют, что анализируемая клетка является *HER2*–положительной, если копияность гена *HER2* составляет более 6.

[0109] В некоторых вариантах осуществления определяют генотипы одного или более генов в анализируемой клетке. В некоторых случаях определяют генотипы или последовательности *KRAS*, *NRAS* или *BRAF*. Можно генотипировать целый ген или только часть гена. В конкретных случаях, генотируют только экзоны. Генотипирование можно осуществлять до начала лечения (т.е. введения тукатиниба, антитела против *HER2* или химиотерапевтического средства), во время курса лечения или по окончании лечения. В некоторых случаях генотипирование приводит к решению изменить терапию (например, перейти на другое антитело против *HER2*, добавить другое антитело против *HER2* в схему лечения, прекратить использование антитела против *HER2*, тукатиниба или химиотерапевтического средства, прекратить всю терапию или перейти с одного способа лечения на способ по настоящему изобретению).

[0110] В некоторых вариантах осуществления лечение осуществляют, если злокачественное новообразование содержит клетку, имеющую генотип *KRAS* дикого типа. В некоторых случаях злокачественное новообразование содержит клетку, имеющую генотип дикого типа в экзоне 2 *KRAS*. В конкретных случаях злокачественное новообразование содержит клетку, имеющую генотип дикого типа в кодоне 12 или кодоне 13 *KRAS*. В некоторых вариантах осуществления лечение осуществляют, если

злокачественное новообразование содержит клетку, имеющую генотип *NRAS* дикого типа. В некоторых вариантах осуществления лечение осуществляют, если злокачественное новообразование содержит клетку, имеющую генотип *BRAF* дикого типа. В некоторых вариантах осуществления лечение осуществляют, если злокачественное новообразование содержит клетку, имеющую генотип дикого типа в комбинации *KRAS*, *NRAS* или *BRAF*. Злокачественную клетку можно получать в виде биоптата, посредством хирургической резекции или в виде тонкоигольного пунктата (FNA). В некоторых вариантах осуществления злокачественная клетка является циркулирующей опухолевой клеткой (CTC).

[0111] В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к способу лечения или улучшения эффектов HER2–положительного злокачественного новообразования у индивидуума, включающему: введение комбинированного лекарственного средства, включающего антитело против HER2 в комбинации с тукатинибом и антимаболитом, и, таким образом, лечение HER2–положительного злокачественного новообразования.

[0112] В некоторых аспектах комбинированное лекарственное средство дополнительно включает химиотерапевтическое средство. В некоторых аспектах химиотерапевтическое средство является антимаболитом. В некоторых аспектах антимаболит выбран из капецитабина, кармофура, доксифлуридина, фторурацила, тегафура и их комбинации. В некоторых аспектах антимаболит является капецитабином.

[0113] В некоторых аспектах злокачественное новообразование выбрано из колоректального рака, рака пищевода, рака желудка, холангиокарциномы, немелкоклеточного рака легких, рака мочевого пузыря, рака желчных протоков, рака молочной железы и их комбинации. В некоторых аспектах злокачественное новообразование является нерезектабельным местнораспространенным злокачественным новообразованием или метастазирующим злокачественным новообразованием. В некоторых аспектах злокачественное новообразование является раком молочной железы.

[0114] В некоторых аспектах антимаболит выбран из капецитабина, кармофура, доксифлуридина, фторурацила, тегафура и их комбинации, где индивидуума ранее подвергали лечению трастузумабом, пертузумабом и T-DM1. В некоторых аспектах антимаболит является капецитабином.

[0115] В некоторых аспектах антитело против HER2 выбрано из трастузумаба, пертузумаба, адо–трастузумаб эмтанзина, маргетуксимаба и их комбинации. В некоторых аспектах антитело против HER2 является трастузумабом. В некоторых аспектах антитело против HER2 является комбинацией трастузумаба и пертузумаба.

[0116] В некоторых аспектах введение антитела против HER2 осуществляют до, во время или после введения тукатиниба.

[0117] В некоторых аспектах злокачественное новообразование включает клетку, имеющую генотип экзона 2 *KRAS* дикого типа. В некоторых аспектах злокачественное новообразование включает клетку, имеющую генотип *NRAS* дикого типа. В некоторых

аспектах злокачественное новообразование включает клетку, имеющую генотип BRAF дикого типа.

[0118] В некоторых аспектах индивидуум имеет злокачественное новообразование, являющееся рецидивирующим или рефрактерным к стандарту лечения (например, стандарту лечения, включающему цетуксимаб или панитумумаб).

[0119] В некоторых аспектах лечение индивидуума приводит к индексу ингибирования роста опухоли (TGI) по меньшей мере приблизительно 85%. В некоторых аспектах лечение индивидуума приводит к индексу TGI приблизительно 100%.

[0120] В некоторых аспектах комбинация антитела против HER2 и тукатиниба является синергической. В некоторых аспектах лечение индивидуума приводит к индексу TGI, превышающему индекс TGI, наблюдаемый при использовании антитела против HER2 или тукатиниба в отдельности.

[0121] В некоторых аспектах доза тукатиниба составляет приблизительно от 3 до 7 мг на кг массы тела индивидуума дважды в сутки. В некоторых аспектах доза тукатиниба составляет приблизительно 300 мг дважды в сутки.

[0122] В некоторых аспектах доза антитела против HER2 составляет приблизительно от 6 мг до 8 мг на кг массы тела индивидуума раз в три недели. В некоторых аспектах доза антитела против HER2 составляет приблизительно 600 мг раз в три недели.

[0123] В некоторых аспектах тукатиниб или антитело против HER2 вводят перорально, внутривенно или подкожно (например, перорально).

[0124] В некоторых аспектах антиметаболит вводят перорально.

[0125] В некоторых аспектах доза антиметаболита (например, капецитабина) составляет приблизительно 1000 мг на м² площади поверхности тела индивидуума дважды в сутки.

[0126] В некоторых аспектах антитело против HER2 вводят внутривенно или подкожно.

[0127] В некоторых аспектах один или более терапевтических эффектов у индивидуума после введения комбинированного лекарственного средства улучшаются относительно исходного уровня. В некоторых аспектах один или более терапевтических эффектов выбраны из группы, состоящей из: размера опухоли, образовавшейся из злокачественного новообразования, частоты объективных ответов, длительности ответа, времени до достижения ответа, выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости.

[0128] В некоторых аспектах размер опухоли, образовавшейся из злокачественного новообразования, снижается по меньшей мере на приблизительно 10%. В некоторых аспектах размер опухоли снижается по меньшей мере на приблизительно 15%, по меньшей мере приблизительно 20%, по меньшей мере приблизительно 25%, по меньшей мере приблизительно 30%, по меньшей мере приблизительно 35%, по меньшей мере приблизительно 40%, по меньшей мере приблизительно 45%, по меньшей мере

приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 70% или по меньшей мере приблизительно 80% относительно размера опухоли, образовавшейся из злокачественного новообразования, до введения комбинированного лекарственного средства.

[0129] В некоторых аспектах частота объективных ответов составляет по меньшей мере приблизительно 20%. В некоторых аспектах частота объективных ответов составляет по меньшей мере приблизительно 25%, по меньшей мере приблизительно 30%, по меньшей мере приблизительно 35%, по меньшей мере приблизительно 40%, по меньшей мере приблизительно 45%, по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 70% или по меньшей мере приблизительно 80%.

[0130] В некоторых аспектах у индивидуума наблюдают выживаемость без прогрессирования по меньшей мере приблизительно 1 месяц после введения комбинированного лекарственного средства. В некоторых аспектах у индивидуума наблюдают по меньшей мере приблизительно 2 месяца, по меньшей мере приблизительно 3 месяца, по меньшей мере приблизительно 4 месяца, по меньшей мере приблизительно 5 месяцев по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 7 месяцев, по меньшей мере приблизительно 8 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, по меньшей мере приблизительно 11 месяцев, по меньшей мере приблизительно 12 месяцев, по меньшей мере приблизительно восемнадцать месяцев, по меньшей мере приблизительно два года, по меньшей мере приблизительно три года, по меньшей мере, приблизительно четыре года или по меньшей мере, приблизительно пять лет после введения комбинированного лекарственного средства.

[0131] В некоторых аспектах у индивидуума наблюдают общую выживаемость по меньшей мере приблизительно 1 месяц после введения комбинированного лекарственного средства. В некоторых аспектах у индивидуума наблюдают по меньшей мере приблизительно 2 месяца, по меньшей мере приблизительно 3 месяца, по меньшей мере приблизительно 4 месяца, по меньшей мере приблизительно 5 месяцев, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 7 месяцев, по меньшей мере приблизительно 8 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, по меньшей мере приблизительно 11 месяцев, по меньшей мере приблизительно 12 месяцев, по меньшей мере приблизительно восемнадцать месяцев, по меньшей мере, приблизительно два года, по меньшей мере приблизительно три года, по меньшей мере приблизительно четыре года или по меньшей мере, приблизительно пять лет после введения комбинированного лекарственного средства.

[0132] В некоторых аспектах длительность ответа на конъюгат антителио-лекарственное средство составляет по меньшей мере приблизительно 1 месяц после введения комбинированного лекарственного средства. В некоторых аспектах длительность ответа составляет по меньшей мере приблизительно 2 месяца, по меньшей мере

мере приблизительно 3 месяца, по меньшей мере приблизительно 4 месяца, по меньшей мере приблизительно 5 месяцев, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 7 месяцев, по меньшей мере приблизительно 8 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, по меньшей мере приблизительно 11 месяцев, по меньшей мере приблизительно 12 месяцев, по меньшей мере приблизительно восемнадцать месяцев, по меньшей мере приблизительно два года, по меньшей мере приблизительно три года, по меньшей мере, приблизительно четыре года или по меньшей мере приблизительно пять лет после введения комбинированного лекарственного средства.

[0133] В некоторых аспектах у индивидуума наблюдают одно или более нежелательных явлений и вводят ему дополнительное терапевтическое средство для устранения или снижения тяжести одного или более нежелательных явлений.

[0134] В некоторых аспектах индивидуум имеет риск развития одного или более нежелательных явлений, и ему вводят дополнительное терапевтическое средство для профилактики или снижения тяжести одного или более нежелательных явлений.

[0135] В некоторых аспектах одно или более нежелательных явлений представляет собой нежелательное явление степени 2 или более. В некоторых аспектах одно или более нежелательных явлений представляет собой нежелательное явление степени 3 или более. В некоторых аспектах одно или более нежелательных явлений является серьезным нежелательным явлением.

[0136] В некоторых аспектах индивидуум является человеком.

[0137] В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к способу лечения HER2-положительного злокачественного новообразования у индивидуума, у которого наблюдают нежелательное явление после начала лечения комбинированным лекарственным средством, содержащим антитело против HER2 и тукатиниб, на начальном уровне дозы, включающему введение индивидууму комбинированного лекарственного средства на сниженном уровне дозы.

[0138] В некоторых аспектах комбинированное лекарственное средство дополнительно включает химиотерапевтическое средство. В некоторых аспектах химиотерапевтическое средство является антиметаболитом. В некоторых аспектах антиметаболит выбран из группы, состоящей из капецитабина, кармофура, доксифлуридина, фторурацила, тегафура и их комбинации. В некоторых аспектах антиметаболит является капецитабином.

[0139] В некоторых аспектах одно или более нежелательных явлений представляет собой нежелательное явление степени 2 или более. В некоторых аспектах одно или более нежелательных явлений представляет собой нежелательное явление степени 3 или более. В некоторых аспектах нежелательное явление представляет собой гепатотоксичность. В некоторых аспектах нежелательное явление является дисфункцией левого желудочка. В некоторых аспектах нежелательное явление является удлинением интервала QTc.

[0140] В некоторых аспектах злокачественное новообразование является нерезектабельным местнораспространенным злокачественным новообразованием или метастазирующим злокачественным новообразованием. В некоторых аспектах злокачественное новообразование является раком молочной железы.

[0141] В некоторых аспектах индивидуума ранее подвергали лечению трастузумабом, пертузумабом и T-DM1.

[0142] В некоторых аспектах начальный уровень дозы тукатиниба составляет приблизительно 300 мг дважды в сутки. В некоторых аспектах сниженный уровень дозы тукатиниба составляет приблизительно 250 мг дважды в сутки. В некоторых аспектах сниженный уровень дозы тукатиниба составляет приблизительно 200 мг дважды в сутки. В некоторых аспектах сниженный уровень дозы тукатиниба составляет приблизительно 150 мг дважды в сутки.

В. Фармацевтические композиции

[0143] В другом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей тукатиниб, антитело против HER2 и фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах осуществления антитело против HER2 выбрано из группы, состоящей из трастузумаба, пертузумаба, адо-трастузумаб эмтанзина, маргетуксимаба и их комбинации. В некоторых случаях антитело против HER2 является трастузумабом. В некоторых случаях антитело против HER2 является комбинацией трастузумаба и пертузумаба. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция дополнительно содержит химиотерапевтическое средство (например, антимиетаболит, такой как капецитабин).

[0144] В некоторых вариантах осуществления тукатиниб находится в концентрации приблизительно от 0,1 нМ до 10 нМ (например, приблизительно 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 или 10 нМ). В некоторых вариантах осуществления тукатиниб находится в концентрации приблизительно от 10 нМ до 100 нМ (например, приблизительно 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 или 100 нМ). В некоторых вариантах осуществления тукатиниб находится в концентрации приблизительно от 100 нМ до 1000 нМ (например, приблизительно 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950 или 1000 нМ). В некоторых вариантах осуществления тукатиниб находится в концентрации по меньшей мере приблизительно от 1000 нМ до 10000 нМ (например, по меньшей мере приблизительно 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900, 3000, 3100, 3200, 3300, 3400, 3500, 3600, 3700, 3800, 3900, 4000, 4100, 4200, 4300, 4400, 4500, 4600, 4700, 4800, 4900, 5000, 5100, 5200, 5300, 5400, 5500, 5600, 5700, 5800, 5900, 6000, 6100, 6200, 6300, 6400, 6500, 6600, 6700, 6800, 6900, 7000, 7100, 7200, 7300, 7400, 7500, 7600, 7700, 7800, 7900, 8000, 8100, 8200, 8300, 8400, 8500, 8600, 8700, 8800, 8900, 9000, 9100, 9200, 9300, 9400, 9500, 9600, 9700, 9800, 9900, 10000 или более нМ).

[0145] В некоторых вариантах осуществления антитело против HER2 находится в концентрации приблизительно от 0,1 нМ до 10 нМ (например, приблизительно 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 или 10 нМ). В некоторых вариантах осуществления антитело против HER2 находится в концентрации приблизительно от 10 нМ до 100 нМ (например, приблизительно 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 или 100 нМ). В некоторых вариантах осуществления антитело против HER2 находится в концентрации приблизительно от 100 нМ до 1000 нМ (например, приблизительно 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950 или 1000 нМ). В некоторых вариантах осуществления антитело против HER2 находится в концентрации по меньшей мере приблизительно от 1000 нМ до 10000 нМ (например, по меньшей мере приблизительно 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900, 3000, 3100, 3200, 3300, 3400, 3500, 3600, 3700, 3800, 3900, 4000, 4100, 4200, 4300, 4400, 4500, 4600, 4700, 4800, 4900, 5000, 5100, 5200, 5300, 5400, 5500, 5600, 5700, 5800, 5900, 6000, 6100, 6200, 6300, 6400, 6500, 6600, 6700, 6800, 6900, 7000, 7100, 7200, 7300, 7400, 7500, 7600, 7700, 7800, 7900, 8000, 8100, 8200, 8300, 8400, 8500, 8600, 8700, 8800, 8900, 9000, 9100, 9200, 9300, 9400, 9500, 9600, 9700, 9800, 9900, 10000 или более нМ).

[0146] В некоторых вариантах осуществления химиотерапевтическое средство (например, антимаболит, такой как капецитабин) находится в концентрации приблизительно от 0,1 нМ до 10 нМ (например, приблизительно 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 или 10 нМ). В некоторых вариантах осуществления антимаболит находится в концентрации приблизительно от 10 нМ до 100 нМ (например, приблизительно 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 или 100 нМ). В некоторых вариантах осуществления химиотерапевтическое средство (например, антимаболит, такой как капецитабин) находится в концентрации приблизительно от 100 нМ до 1,000 нМ (например, приблизительно 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950 или 1000 нМ). В некоторых вариантах осуществления химиотерапевтическое средство (например, антимаболит, такой как капецитабин) находится в концентрации по меньшей мере приблизительно от 1000 нМ до 10000 нМ (например, по меньшей мере приблизительно 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900, 3000, 3100, 3200, 3300, 3400, 3500, 3600, 3700, 3800, 3900, 4000, 4100, 4200, 4300, 4400, 4500, 4600, 4700, 4800, 4900, 5000, 5100, 5200, 5300, 5400, 5500, 5600, 5700, 5800, 5900, 6000, 6100, 6200, 6300, 6400, 6500, 6600, 6700, 6800, 6900, 7000, 7100, 7200, 7300, 7400, 7500, 7600, 7700, 7800, 7900, 8000, 8100, 8200, 8300, 8400, 8500, 8600, 8700, 8800, 8900, 9000, 9100, 9200, 9300, 9400, 9500, 9600, 9700, 9800, 9900, 10000 или более нМ).

[0147] Фармацевтические композиции по настоящему изобретению можно получать любыми способами, хорошо известными в области фармацевтики.

Фармацевтически приемлемые носители, которые можно использовать в настоящем изобретении, включают любые из стандартных фармацевтических носителей, буферов и эксципиентов, включая фосфатно-солевой буфер, воду и эмульсии (такие как эмульсии "масло-в-воде" или "вода-в-масле"), и различные типы увлажнителей или вспомогательных веществ. Подходящие фармацевтические носители и их составы описаны в Remington's pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, 19th ed. 1995). Предпочтительные фармацевтические носители зависят от предполагаемого способа введения активного средства.

[0148] Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут включать комбинацию лекарственных средств (например, тукатиниба, антитела против HER2 или химиотерапевтического средства) или любые их фармацевтически приемлемые соли в качестве активных ингредиентов и фармацевтически приемлемый носитель, или эксципиент, или дилуент. Фармацевтическая композиция, необязательно, может содержать другие терапевтические ингредиенты.

[0149] Композиции (например, содержащие тукатиниб, антитело против HER2, химиотерапевтическое средство или их комбинацию) можно комбинировать в качестве активных ингредиентов в однородной смеси с подходящим фармацевтическим носителем или эксципиентом в соответствии с общепринятыми фармацевтическими способами составления. Для использования с соединениями, представленными в настоящем описании, предусмотрен любой носитель или эксципиент, подходящий для формы препарата, которую желательно вводить.

[0150] Фармацевтические композиции включают композиции, подходящие для перорального, местного, парентерального, легочного, назального или ректального введения. Наиболее подходящий путь введения в каждом случае будет частично зависеть от природы и тяжести злокачественного новообразования, а также, необязательно, статуса HER2 или стадии злокачественного новообразования.

[0151] Другие фармацевтические композиции включают композиции, подходящие для системного (например, энтерального или парентерального) введения. Системное введение включает пероральное, ректальное, сублингвальное или сублабиальное введение. Парентеральное введение включает, например, внутривенное, внутримышечное, интраартериальное, внутрикожное, подкожное, интраперитонеальное, внутрижелудочковое и внутричерепное введение. Другие способы введения включают, в качестве неограничивающих примеров, использование липосомных составов, внутривенную инфузию, трансдермальные патчи и т.д. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции по настоящему изобретению можно вводить внутриопухолево.

[0152] Композиции для легочного введения включают, в качестве неограничивающих примеров, сухие порошкообразные композиции, состоящие из порошка соединения, представленного в настоящем описании (например, тукатиниба, антитела против HER2, химиотерапевтического средства или их комбинации), или его

соли и порошка подходящего носителя или смазочного средства. Композиции для легочного введения можно вводить посредством ингаляции с помощью любого подходящего порошкового ингалятора, известного специалисту в этой области.

[0153] Композиции для системного введения включают, в качестве неограничивающих примеров, сухие порошкообразные композиции, состоящие из композиции, представленной в настоящем описании (например, тукатиниба, антитела против HER2, химиотерапевтического средства или их комбинации), и порошка подходящего носителя или эксципиента. Композиции для системного введения могут представлять собой, в качестве неограничивающих примеров, таблетки, капсулы, пилюли, сиропы, растворы и суспензии.

[0154] В некоторых вариантах осуществления композиции (например, тукатиниба, антитела против HER2, химиотерапевтического средства или их комбинации) дополнительно включают фармацевтическое поверхностно-активное вещество. В некоторых вариантах осуществления композиции дополнительно включают криопротектор. В некоторых вариантах осуществления криопротектор выбран из группы, состоящей из глюкозы, сахарозы, трегалозы, лактозы, глутамата натрия, PVP, HP β CD, CD, глицерина, мальтозы, маннита и сахарозы.

[0155] Фармацевтические композиции или лекарственные средства для использования в настоящем изобретении можно составлять стандартными способами с использованием одного или более физиологически приемлемых носителей или эксципиентов. Подходящие фармацевтические носители представлены в настоящем описании и в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., University of the Sciences in Philadelphia, Lippencott Williams & Wilkins (2005).

[0156] Парентеральные составы композиций (например, тукатиниба, антитела против HER2, химиотерапевтического средства или их комбинации) с контролируемым высвобождением можно получать в виде имплантатов, масляных инъекций или дисперсных систем. Обзор систем доставки см. в Banga, A.J., THERAPEUTIC PEPTIDES AND PROTEINS: FORMULATION, PROCESSING, AND DELIVERY SYSTEMS, Technomic Publishing Company, Inc., Lancaster, PA, (1995), включенном в настоящее описание в качестве ссылки. Дисперсные системы включают микросферы, микрочастицы, микрокапсулы, нанокапсулы, наносферы и наночастицы.

[0157] Полимеры можно использовать для ион-контролируемого высвобождения композиций по настоящему изобретению. В этой области известны различные деградируемые и недеградируемые полимерные матрицы для использования в контролируемой доставке лекарственного средства (Langer R., Accounts Chem. Res., 26:537–542 (1993)). Например, блок-сополимер полоксамер 407 существует в виде вязкой, но подвижной жидкости при низких температурах, но образует полутвердый гель при температуре тела. Показано, что он является эффективным носителем для составления и замедленной доставки рекомбинантного интерлейкина 2 и уреазы (Johnston et al., Pharm. Res., 9:425–434 (1992); и Pec et al., J. Parent. Sci. Tech., 44(2):58 65 (1990)). Альтернативно,

для контролируемого высвобождения белков в качестве микроносителя используют гидроксипатит (Jntema et al., *Int. J. Pharm.*, 112:215–224 (1994)). В еще одном аспекте для контролируемого высвобождения, а также таргетинга инкапсулированного в липиды лекарственного средства используют липосомы (Betageri et al., *LIPOSOME DRUG DELIVERY SYSTEMS*, Technomic Publishing Co., Inc., Lancaster, PA (1993)). Известны многие дополнительные системы для контролируемой доставки терапевтических белков. См., например, патент США № 5055303, 5188837, 4235871, 4501728, 4837028, 4957735, 5019369 и 5055303; 5514670; 5413797; 5268164; 5004697; 4902505; 5506206, 5271961; 5254342 и 5534496, каждый из которых включен в настоящее описание в качестве ссылки.

[0158] В случае перорального введения комбинации тукатиниба, или антитела против HER2, или химиотерапевтического средства фармацевтическая композиция или лекарственное средство может находиться в форме, например, таблетки или капсулы, полученной общепринятыми способами с использованием фармацевтически приемлемого эксципиента. Настоящее изобретение относится к таблеткам и желатиновым капсулам, содержащим тукатиниб, антитело против HER2, химиотерапевтическое средство или их комбинацию или высушенный плотный порошок этих лекарственных средств вместе с (а) диллюентами или наполнителями, например, лактозой, декстрозой, сахарозой, маннитом, сорбитом, целлюлозой (например, этилцеллюлозой, микрокристаллической целлюлозой), глицином, пектином, полиакрилатами или гидроортофосфатом кальция, сульфатом кальция, (b) смазочными средствами, например, диоксидом кремния, тальком, стеариновой кислотой, солью магния или кальция, стеаратами металлов, коллоидным диоксидом кремния, гидрогенизированным растительным маслом, кукурузным крахмалом, бензоатом натрия, ацетатом натрия или полиэтиленгликолем; в случае таблеток также со (с) связывающими средствами, например, силикатом алюминия магния, крахмальной пастой, желатином, трагакантовой камедью, метилцеллюлозой, натрий–карбоксиметилцеллюлозой, поливинилпирролидоном или гидроксипропил–метилцеллюлозой; при желании, (d) разрыхлителями, например, крахмалом (например, картофельным крахмалом или крахмал гликолятом натрия), гликолятом, агаром, альгиновой кислотой или ее натриевой солью или шипучими смесями; (e) увлажнителями, например, лаурилсульфатом натрия, или (f) абсорбентами, красителями, ароматизаторами и подсластителями.

[0159] Таблетки можно покрывать пленкой или растворяющимся в кишечнике покрытием известными в этой области способами. Жидкие препараты для перорального введения могут находиться в форме, например, растворов, сиропов или суспензий, или их можно получать в виде сухого продукта для восстановления водой или другим подходящим носителем перед использованием. Такие жидкие препараты можно получать общепринятыми способами с использованием фармацевтически приемлемым добавок, например, суспендирующих средств, например, сорбитового сиропа, производных целлюлозы или гидрогенизированных пищевых жиров; эмульгаторов, например, лецитина или гуммиарабика; неводных носителей, например, миндального масла, жирных сложных

эфиров, этилового спирта или фракционированных растительных масел; и консервантов, например, метил- или пропил- β -гидроксibenзоатов или сорбиновой кислоты. При необходимости, препараты также могут содержать буферные соли, ароматизаторы, красители или подсластители. При желании, препараты для перорального введения можно соответствующим образом составлять для достижения контролируемого высвобождения активных соединений.

[0160] Типичные составы для местного введения тукатиниба, антитела против HER2, химиотерапевтического средства или их комбинации включают кремы, мази, спреи, лосьоны и пластыри. Однако фармацевтическую композицию можно составлять для любого типа введения, например, внутрикожной, подкожной, внутривенной, внутримышечной, подкожной, интраназальной, внутримозговой, внутритрахеальной, внутриартериальной, интраперитонеальной, внутримузырной, внутривезикулярной, внутрикоронарной или внутривнутрипухоловой инъекции с использованием шприца или других устройств. Также предусмотрен состав для введения посредством ингаляции (например, аэрозоля) или для перорального или ректального введения.

[0161] Подходящие составы для трансдермального введения включают эффективное количество одного или более соединений, представленных в настоящем описании, необязательно, с носителем. Предпочтительные носители включают абсорбируемые фармакологически приемлемые растворители для облегчения проникновения через кожу реципиента. Например, трансдермальные устройства находятся в форме перевязочного материала, содержащего поддерживающий компонент, резервуар, содержащий соединение, необязательно, с носителями, необязательно, контролирующей скоростью барьер для доставки соединения в кожу реципиента с контролируемой и заранее определенной скоростью в течение длительного периода времени, и средства для прикрепления устройства к коже. Также можно использовать матричные трансдермальные составы.

[0162] Композиции и составы, представленные в настоящем описании (например, тукатиниб, антитело против HER2, химиотерапевтическое средство или их комбинация), можно составлять для парентерального введения посредством инъекции, например, посредством болюсной инъекции или непрерывной инфузии. Составы для инъекции могут находиться в стандартной лекарственной форме, например, в ампулах или многодозовых контейнерах, с дополнительным консервантом. Инъекционные композиции, предпочтительно, являются водными изотоническими растворами или суспензиями, и суппозитории, предпочтительно, получают из жирных эмульсий или суспензий. Композиции можно стерилизовать, или они могут содержать вспомогательные средства, такие как консерванты, стабилизаторы, увлажнители или эмульгаторы, усилители растворимости, соли для регуляции осмотического давления или буферы. Альтернативно, активные ингредиенты могут находиться в порошкообразной форме для восстановления с использованием подходящего носителя, например, стерильной воды без пирогенов, перед использованием. Кроме того, они также могут содержать другие терапевтически важные

вещества. Композиции получают общепринятыми способами смешивания, гранулирования или покрывания, соответственно.

[0163] В случае введения посредством ингаляции композиции (например, содержащие тукатиниб, антитело против HER2, химиотерапевтическое средство или их комбинация) можно вводить в форме аэрозоля в баллонах под давлением или небулайзере с использованием подходящего пропеллента, например, дихлордифторметана, трихлорфторметана, дихлортетрафторэтана, диоксида углерода или другого подходящего газа. В случае аэрозоля под давлением, единицу дозирования можно определять, используя клапан для введения отмеренного количества. Можно составлять капсулы и картриджи, например, из желатина для использования в ингаляторе или инсуффляторе, содержащие порошкообразную смесь соединений и подходящую порошковую основу, например, лактозу или крахмал.

[0164] Композиции (например, содержащие тукатиниб, антитело против HER2, химиотерапевтическое средство или их комбинацию) также можно составлять в ректальных композициях, например, суппозиториях или удерживающих клизмах, например, содержащих общепринятые суппозиторные основы, например, масло какао или другие глицериды.

[0165] Кроме того, активные ингредиенты можно составлять в виде препарата-депо. Такие составы длительного действия можно вводить посредством имплантации (например, подкожной или внутримышечной) или внутримышечной инъекции. Таким образом, например, одно или более из соединений, представленных в настоящем описании, можно составлять с использованием подходящих полимерных или гидрофобных материалов (например, в виде эмульсии в подходящем масле), или ионообменных смол, или в виде умеренно растворимых производных, например, в виде умеренно растворимой соли.

[0166] В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей антитело против HER2, тукатиниб, химиотерапевтическое средство (например, антимаболин) и фармацевтически приемлемый носитель.

[0167] В некоторых аспектах антитело против HER2 выбрано из группы, состоящей из трастузумаба, пертузумаба, адо-трастузумаб эмтанзина, маргетуксимаба и их комбинации. В некоторых аспектах антитело против HER2 является трастузумабом. В некоторых аспектах антитело против HER2 является комбинацией трастузумаба и пертузумаба.

[0168] В некоторых аспектах химиотерапевтическое средство является капецитабином.

С. Наборы

[0169] В другом аспекте настоящее изобретение относится к набору для лечения или улучшения эффектов злокачественного новообразования у индивидуума, содержащему фармацевтическую композицию по настоящему изобретению (например,

фармацевтическую композицию, содержащую комбинацию тукатиниба, антитела против HER2 или химиотерапевтического средства). В некоторых вариантах осуществления антитело против HER2 является трастузумабом, пертузумабом, адо-трастузумаб эмтанзином, маргетуксимабом или их комбинацией. В некоторых случаях антитело против HER2 является трастузумабом. В некоторых случаях антитело против HER2 является комбинацией трастузумаба и пертузумаба.

[0170] Наборы подходят для лечения или улучшения эффектов любого количества злокачественных новообразований, в частности, HER2-положительных или метастазирующих злокачественных новообразований. В некоторых вариантах осуществления тип злокачественного новообразования, который подвергают лечению или улучшению, выбран из группы, состоящей из колоректального рака, рака желудка, рака легких (например, немелкоклеточного рака легких (NSCLC)), рака желчных протоков (например, холангиокарциномы, рака желчного пузыря), рака мочевого пузыря, рака пищевода, меланомы, рака яичников, рака печени, рака предстательной железы, рака поджелудочной железы, рака тонкого кишечника, рака головы и шеи, рака матки, рака молочной железы и рака шейки матки. В некоторых случаях наборы подходят для лечения злокачественных новообразований неизвестного первичного типа, особенно, если они являются HER2-положительными. В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование, которое подвергают лечению или улучшению, выбрано из группы, состоящей из колоректального рака, рака пищевода, рака желудка, холангиокарциномы, немелкоклеточного рака легких, рака мочевого пузыря и рака желчных протоков. В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование является злокачественным новообразованием на поздней стадии. В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование является резистентным к лекарственному средству злокачественным новообразованием. В некоторых случаях, злокачественное новообразование является мультирезистентным злокачественным новообразованием. В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование является нерезектабельным, местнораспространенным злокачественным новообразованием. В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование является метастазирующим злокачественным новообразованием.

[0171] Материалы и реагенты для осуществления различных способов по настоящему изобретению можно предоставлять в наборах для облегчения осуществления способов. В рамках изобретения термин "набор" включает комбинацию изделий, облегчающих способ, анализ или действие. В частности, наборы по настоящему изобретению можно применять в широком спектре областей, включая, например, диагностику, прогнозирование, терапию и т.п.

[0172] Наборы могут содержать химические реагенты, а также другие компоненты. Кроме того, наборы по настоящему изобретению могут включать, в качестве неограничивающих примеров, инструкции для пользователя набора, устройства и

реагенты для введения комбинаций тукатиниба, антител против HER2, антиметаболитов или их фармацевтических композиций, пробирки для анализов, держатели, лотки, подставки, чашки, планшеты, растворы, буферы или другие химические реагенты. В некоторых вариантах осуществления наборы содержат инструкции, устройства или реагенты для определения генотипа гена (например, *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*) или определения экспрессии HER2 в образце. Наборы по настоящему изобретению также можно упаковывать для удобного хранения и безопасной транспортировки, например, в коробке с крышкой.

[0173] В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к набору для лечения или улучшения эффектов HER2-положительного злокачественного новообразования у индивидуума, содержащему фармацевтическую композицию, представленную в настоящем описании. В некоторых аспектах набор дополнительно содержит инструкции по использованию. В некоторых аспектах набор дополнительно содержит один или более реагентов.

IV. Примеры

[0174] Настоящее изобретение будет более подробно описано с помощью конкретных примеров. Следующие примеры представлены исключительно в иллюстративных целях и не предназначены для какого-либо ограничения изобретения. Специалистам в этой области будет понятно множество не критических параметров, которые можно изменять или модифицировать для получения, по существу, тех же результатов.

[0175] В примерах, представленных в настоящем описании, показано, что тукатиниб и трастузумаб были эффективными в ингибировании роста опухоли в ряде моделей полученных из пациентов ксенотрансплантатов (PDX). В частности, тукатиниб и трастузумаб были эффективными в лечении опухолей, полученных из HER2-положительных злокачественных новообразований, включая колоректальный рак (CRC), рак пищевода, рак желудка, холангиокарцинома и немелкоклеточный рак легких (NSCLC). Кроме того, комбинация тукатиниба и трастузумаба была более эффективной в ингибировании роста опухоли, чем любое лекарственное средство в отдельности. В нескольких опухолях наблюдали неожиданный синергический эффект, когда два лекарственных средства использовали в комбинации.

Пример 1: Комбинация тукатиниба и трастузумаба в моделях PDX колоректального рака

[0176] В этом примере эффективность тукатиниба и трастузумаба оценивали в моделях PDX HER2-положительного CRC. Мышам подкожно инокулировали клетки CTG-0121, CTG-0784 или CTG-0383, а затем вводили тукатиниб, трастузумаб или комбинацию двух лекарственных средств (n=10 на группу). Тукатиниб вводили перорально в дозе 50 мг/кг дважды в сутки в течение 28 дней (дни исследования 0–27). Трастузумаб вводили интраперитонеально в дозе 20 мг/кг раз в три дня. Вводили девять

доз трастузумаба, начиная в день исследования 0. Группу, которой вводили только носитель, включали в качестве отрицательного контроля.

[0177] Как показано на фиг. 3A–3C, и тукатиниб, и трастузумаб ингибировали рост опухоли во всех трех моделях PDX CRC. Кроме того, при введении комбинации двух лекарственных средств ингибирование роста опухоли было более выраженным, чем при использовании любого из лекарственных средств по отдельности. В модели CTG–0121 тукатиниб, трастузумаб и комбинация двух лекарственных средств приводили к индексам ингибирования роста опухоли (TGI) 104%, 109% и 124%, соответственно, в день исследования 29 (таблица 1). В модели CTG–0784 тукатиниб, трастузумаб и комбинация двух лекарственных средств приводили к индексам TGI 50%, 36% и 103%, соответственно, в день исследования 29. В модели CTG–0383 тукатиниб, трастузумаб и комбинация двух лекарственных средств приводили к индексам TGI 117%, 80% и 137%, соответственно, в день исследования 29. Неожиданно, наблюдали синергический эффект при введении комбинации двух лекарственных средств во всех трех моделях. Примечательно, что активность комбинации тукатиниба и трастузумаба в каждой модели PDX HER2–положительного CRC была сравнимой с активностью, наблюдаемой в модели HER2–положительного рака молочной железы (BT–474).

Пример 2: Комбинация тукатиниба и трастузумаба в моделях PDX рака пищевода

[0178] В этом примере оценивали эффективность тукатиниба и трастузумаба в моделях PDX HER2–положительного рака пищевода. Мышам подкожно инокулировали клетки CTG–0137 или CTG–0138, а затем вводили тукатиниб, трастузумаб или комбинацию двух лекарственных средств (n=10 на группу). Тукатиниб вводили перорально в дозе 50 мг/кг дважды в сутки в течение 28 дней (дни исследования 0–27). Трастузумаб вводили интраперитонеально в дозе 20 мг/кг раз в три дня. Вводили девять доз трастузумаба, начиная в день исследования 0. Группу, которой вводили только носитель, включали в качестве отрицательного контроля.

[0179] В модели CTG–0137 и тукатиниб, и трастузумаб ингибировали рост опухоли, что приводило к индексам TGI в день исследования 15 49% и 55%, соответственно (фиг. 4A и таблица 1). Кроме того, наблюдали синергический эффект при введении комбинации двух лекарственных средств, что приводило к индексу TGI 85%.

[0180] В модели CTG–0138 тукатиниб ингибировал рост опухоли при введении в качестве отдельного средства, что приводило к индексу TGI 69% в день исследования 30 (фиг. 4B). Однако, синергический эффект наблюдали при введении тукатиниба и трастузумаба в комбинации, что приводило к индексу TGI 120% (таблица 1).

Пример 3: Комбинация тукатиниба и трастузумаба в моделях PDX рака желудка

[0181] В этом примере оценивали эффективность тукатиниба и трастузумаба в моделях PDX HER2–положительного рака желудка. Мышам подкожно инокулировали клетки GXA 3038, GXA 3039 или GXA 3054, а затем вводили тукатиниб, трастузумаб или

комбинацию двух лекарственных средств (n=10 на группу). Тукатиниб вводили перорально в дозе 50 мг/кг дважды в сутки в течение 28 дней (дни исследования 0–27). Трастузумаб вводили интраперитонеально в дозе 20 мг/кг раз в три дня. Вводили девять доз трастузумаба, начиная в день исследования 0. Группу, которой вводили только носитель, включали в качестве отрицательного контроля.

[0182] Как показано на фиг. 5A–5C, и тукатиниб, и трастузумаб ингибировали рост опухоли во всех трех моделях PDX рака желудка. Кроме того, при введении комбинации двух лекарственных средств ингибирование роста опухоли было более выраженным, чем при использовании любого из лекарственных средств по отдельности. В модели GXA–3038 тукатиниб, трастузумаб и комбинация двух лекарственных средств приводили к индексам TGI 110%, 50% и 116%, соответственно, в день исследования 28 (таблица 1). В модели GXA–3039 тукатиниб, трастузумаб и комбинация двух лекарственных средств приводили к индексам TGI 48%, 38% и 103%, соответственно, в день исследования 29. В модели GXA–3054 тукатиниб, трастузумаб и комбинация двух лекарственных средств приводили к индексам TGI 65%, 93% и 136%, соответственно, в день исследования 17. Неожиданно, наблюдали синергический эффект при введении комбинации двух лекарственных средств во всех трех моделях.

Пример 4: Комбинация тукатиниба и трастузумаба в модели PDX холангиокарциномы

[0183] В этом примере оценивали эффективность тукатиниба и трастузумаба в модели PDX HER2–положительной холангиокарциномы. Мышам подкожно инокулировали клетки CTG–0927, а затем вводили тукатиниб, трастузумаб или комбинацию двух лекарственных средств (n=10 на группу). Тукатиниб вводили перорально в дозе 50 мг/кг дважды в сутки в течение 28 дней (дни исследования 0–27). Трастузумаб вводили интраперитонеально в дозе 20 мг/кг раз в три дня. Вводили девять доз трастузумаба, начиная в день исследования 0. Группу, которой вводили только носитель, включали в качестве отрицательного контроля.

[0184] Как показано на фиг. 6 и таблице 1, и тукатиниб, и трастузумаб ингибировали рост опухоли. Кроме того, при введении комбинации двух лекарственных средств ингибирование роста опухоли было более выраженным, чем при использовании любого из лекарственных средств по отдельности. В день исследования 28 индексы TGI в группах тукатиниба, трастузумаба и комбинированного лечения составляли 48%, 63% и 86%, соответственно.

Пример 5: Комбинация тукатиниба и трастузумаба в моделях NSCLC

[0185] В этом примере оценивали эффективность тукатиниба и трастузумаба в двух разных моделях HER2–положительного NSCLC. Для этих двух исследований использовали клетки Calu–3 и NCI–H2170, экспрессирующие высокие уровни HER2, имеющие амплификацию гена, сравнимую с амплификацией в злокачественных клетках молочной железы BT–474, и ранее демонстрировавшие хорошие ответы на тукатиниб *in vitro*.

[0186] Мышам подкожно инокулировали клетки Calu-3 или NCI-H2170, а затем вводили тукатиниб, трастузумаб или комбинацию двух лекарственных средств (n=10 на группу). Для исследования Calu-3 тукатиниб вводили перорально в дозе 50 мг/кг дважды в сутки в течение 21 дня, начиная в день исследования 7. Трастузумаб вводили интраперитонеально в дозе 20 мг/кг раз в три дня, начиная в день исследования 7. Вводили семь доз трастузумаба. Группу, которой вводили только носитель, включали в качестве отрицательного контроля. Для трех отдельных животных использовали перерывы во введении доз (одного в группе отрицательного контроля и двух в группе комбинированного лечения).

[0187] Для исследования NCI-H2170 тукатиниб вводили перорально в дозе 50 мг/кг дважды в сутки в течение 21 дня, начиная в день исследования 18. Трастузумаб вводили интраперитонеально в дозе 20 мг/кг дважды в неделю, начиная в день исследования 18. Группу, которой вводили только носитель, включали в качестве отрицательного контроля.

[0188] Как показано на фиг. 7А и 7В и таблице 1, тукатиниб, и трастузумаб ингибировали рост опухоли в обеих моделях NSCLC. Кроме того, при введении комбинации двух лекарственных средств ингибирование роста опухоли было более выраженным, чем при использовании любого из лекарственных средств в отдельности. В модели Calu-3 тукатиниб, трастузумаб и комбинация двух лекарственных средств приводили к индексам ингибирования роста опухоли (TGI) 63%, 86% и 100%, соответственно, в день исследования 28. Неожиданно, наблюдали синергический эффект в группе комбинированного лечения. В модели NCI-2170 тукатиниб, трастузумаб и комбинация двух лекарственных средств приводили к индексам TGI 91%, 61% и 98%, соответственно, в день исследования 39.

Таблица 1. Индексы TGI

Название опухоли	Тип злокачественного новообразования	Тип ксенотрансплантата	Поставщик	Наблюдаемый TGI (%)			Прогнозируемый % TGI
				Тукатиниб	Трастузумаб	Тукатиниб+Трастузумаб	
Calu-3	NSCLC	CDX	BioDuro	63	86	100	95
NCI-H2170	NSCLC	CDX	Собственные	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	Рак пищевода	PDX	Champions Oncology	49	55	85	77
CTG-138	Рак пищевода	PDX	Champions Oncology	69	-34	120	59
CTG-0927	Холангиокарцинома	PDX	Champions Oncology	48	63	86	81
GXA-3038	Карцинома желудка (уроженцы Азии)	PDX	Oncotest	110	50	116	105
GXA-3039	Карцинома желудка (уроженцы Азии)	PDX	Oncotest	48	38	103	68
GXA-3054	Карцинома желудка (уроженцы Азии)	PDX	Oncotest	65	93	136	98

Пример 6: Рандомизированное, двойное слепое, контролируемое исследование фазы 2 тукатиниба по сравнению с плацебо в комбинации с капецитабином и

трастузумабом на пациентах с подвергнутой лечению, нерезектабельной, местнораспространенной или метастазирующей HER2+ карциномой молочной железы

[0189] В этом примере описывают двойное слепое исследование тукатиниба или плацебо в комбинации с капецитабином и трастузумабом, осуществляемое на пациентах с нерезектабельным местнораспространенным или метастазирующим HER2+ раком молочной железы, которых ранее лечили трастузумабом, пертузумабом и T-DM1.

Предпосылки и обоснование

HER2+ рак молочной железы

[0190] Рак молочной железы является наиболее распространенной формой злокачественного новообразования у женщин по всему миру (1), и второй по распространенности причиной смерти, связанной со злокачественными новообразованиями, в США (2). В приблизительно 20% случаев рака молочной железы наблюдают гиперэкспрессию рецептора эпидермального фактора роста 2 человека (HER2) (3, 4). HER2 является трансмембранным тирозинкиназным рецептором, опосредующим рост, дифференцировку и выживание клеток. Опухоли, гиперэкспрессирующие HER2, являются более агрессивными и исторически ассоциированы с худшей общей выживаемостью (OS) по сравнению с HER2–отрицательными злокачественными новообразованиями (5).

[0191] Внедрение HER2–направленной терапии с использованием терапии на основе антител или низкомолекулярного ингибитора тирозинкиназ (TKI) привело к значительному и непрекращающемуся улучшению безрецидивной выживаемости (DFS), выживаемости без прогрессирования (PFS) и OS в условиях адъювантной терапии и метастазирования (6–9). Трастузумаб, гуманизированное антитело против HER2, остается основой лечения в условиях адъювантной терапии и терапии первой линии при метастазировании, как правило, в комбинации с таксаном. Направленная против HER2 терапия в комбинации с цитотоксической химиотерапией делает возможным одновременное лечение средствами, имеющими два разных механизма действия, что приводит к более высокой эффективности, чем при использовании любого из средств в отдельности (6, 10, 11).

[0192] Несмотря на улучшение исходов при HER2+ раке молочной железы на ранней стадии, до четверти всех пациентов, которых подвергали направленной против HER2 терапии в условиях адъювантной терапии, испытывают рецидив. Разработка новых направленных на HER2 способов терапии, таких как пертузумаб и T-DM1 (адо-трастузумаб эмтанзин или трастузумаб эмтанзин), для метастазирующего HER2+ рака молочной железы, привела к значительному пролонгированию медианы выживаемости у этих пациентов; однако, по существу, у всех пациентов в условиях метастазирования в конечном итоге наблюдают прогрессирование. Неэффективность терапии может являться результатом первичной или приобретенной резистентности к блокаде HER2 (12–15). Существуют доказательства того, что двойной таргетинг HER2 с помощью комбинации 2

разных антител против HER2 или посредством терапии на основе антител, таких как трастузумаб и ТКИ, может приводить к дальнейшему улучшению эффективности при метастазирующем заболевании (8, 16). В частности, комбинация низкомолекулярного ТКИ с терапией на основе антител может быть эффективной, т.к. с помощью нее можно преодолевать резистентность к антитело-опосредованному ингибированию с использованием альтернативного механизма ингибированию рецептора. Показано, что лапатиниб, двойной пероральный ТКИ рецептора эпидермального фактора роста (EGFR)/HER2, имеет повышенную активность в комбинации с трастузумабом по сравнению с лапатинибом в отдельности, даже при введении пациентам, у которых ранее наблюдали прогрессирование во время предшествующей терапии трастузумабом (17,18). Однако использование лапатиниба ограничено активностью лекарственного средства против EGFR/рецептора эпидермального фактора роста 1 человека (HER1), приводящей к токсичности, такой как сыпь, диарея и утомляемость. Таким образом, существует потребность в более селективном низкомолекулярном ингибиторе HER2, который можно комбинировать с другими направленными против HER2 способами терапии для улучшения клинических исходов.

[0193] Существующий стандарт лечения для пациентов с HER2+ метастазирующим заболеванием состоит из лечения пертузумабом с трастузумабом и таксаном в качестве лечения первой линии в случае метастазирующего заболевания с последующим лечением Т-DM1 во второй линии (4,19). Варианты лечения для пациентов, у которых наблюдают прогрессирование после лечения пертузумабом и Т-DM1, остаются относительно ограниченными. Пациентов, как правило, лечат посредством продолжения направленной против HER2 терапии (в форме трастузумаба или лапатиниба) в комбинации с цитотоксическим химиотерапевтическим средством, таким как капецитабин. Также можно рассматривать комбинированную направленную против HER2 терапию с использованием трастузумаба и лапатиниба. Однако ни одну из схем лечения не считают стандартом лечения в этих условиях, и необходимы лучшие варианты лечения для таких пациентов.

Метастазы в головном мозге при HER2+ раке молочной железы

[0194] Вероятно, наиболее неудовлетворенной потребностью в области медицины в эру после внедрения трастузумаба является лечение и профилактика метастазирования в головной мозг. Недавно полученные данные позволяют предполагать, что частота первого рецидива, возникающего в головном мозге, повышается у пациентов, которых подвергали адьювантной терапии на основе трастузумаба (20), и у приблизительно 30–50% HER2+ пациентов с метастазирующим заболеванием будут развиваться метастазы в головном мозге (20–22). Причиной увеличивающейся распространенности метастазов в головном мозге у пациентов с HER2+ раком молочной железы могут быть несколько факторов. Во-первых, HER2+ рак молочной железы, по-видимому, проявляет тропизм в отношении головного мозга. Во-вторых, при лучшем контроле заболевания, не связанного с ЦНС пациенты могут жить дольше, что позволяет метастазам в головном мозге стать более

важной клинической проблемой. И наконец, головной мозг может представлять собой "убежище" для HER2+ заболевания, т.к. крупные молекулы, такие как трастузумаб, не могут проникать через гематоэнцефалический барьер (23).

[0195] Варианты лечения метастазов в головном мозге ограничены. Не существует специальной системной схемы лечения, одобренной для метастазов в головном мозге, и в настоящее время лечение, главным образом, основано на использовании местной терапии, такой как лучевая терапия всего головного мозга (WBRT), стереотаксическая лучевая терапия (SRS) или хирургическое вмешательство. Пациентов также могут подвергать только химиотерапии или лечить капецитабином и лапатинибом или трастузумабом, хотя частоты ответов в головном мозге, как правило, являются умеренными (24, 25). Разработка HER2-направленных системных способов терапии с клинической пользой при очагах заболевания в головном мозге и очагах не в ЦНС может привести к улучшению клинических исходов посредством улучшения общей PFS и OS, а также посредством избегания или задержки использования лучевой терапии и связанной с ней токсичности, включая нейрокогнитивные нарушения.

Дизайн исследования

[0196] После удовлетворения всех критериев включения пациентов случайным образом в соотношении 2:1 распределяли для введения тукатиниба или плацебо в комбинации с капецитабином и трастузумабом. В исследовании в качестве альтернативы трастузумабу также можно использовать одобренные биоаналоги трастузумаба (внутривенные или подкожные составы).

[0197] Рандомизацию пациентов для испытания осуществляли с использованием динамической иерархической схемы рандомизации. Rosenberger, William F., and John M. Lachin. "Chapter 7." *Randomization in Clinical Trials Theory and Practice*. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, 2016. Факторы стратификации включают текущее наличие или наличие в анамнезе подвергнутых или неподвергнутых лечению метастазов в головном мозге (да/нет), баллы по шкале состояния Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG PS) (0 и 1) и регион мира (США, Канада, остальной мир). Стратификация по наличию метастазов в головном мозге зависит от анамнеза и оценки исследователем МРТ головного мозга с контрастом при скрининге. Пациентов, уже имеющих метастазы в головном мозге (подвергнутые или неподвергнутые лечению) или однозначно имеющих метастазы в головном мозге при МРТ во время скрининга, рассматривают как "да" при стратификации и последующей оценки эффективности. Пациенты без метастазов в головном мозге в анамнезе и однозначно важных очагах при МРТ головного мозга с контрастом при скрининге также рассматривают как "да" при стратификации и последующем наблюдении.

[0198] Лекарственные средства вводят циклами по 21 дню каждый. Тукатиниб (300 мг) или плацебо вводят перорально (РО) дважды в сутки (BID). При необходимости, дозу тукатиниба или плацебо снижают до 250 мг, 200 мг или даже 150 мг РО BID во избежание побочных эффектов.

[0199] Капецитабин вводят в дозе 1000 мг/м² PO BID в дни 1–14 каждого 21–дневного цикла.

[0200] Трастузумаб вводят в ударной дозе 8 мг/кг IV. После IV ударной дозы трастузумаба вводят 6 мг/кг трастузумаба каждый 21 день, за исключением особых обстоятельств, когда его можно вводить еженедельно для компенсации модификаций схемы лечения. Ударную дозу трастузумаба не вводят пациентам, которым вводили трастузумаб в пределах 4 недель от начала первого цикла испытания. Этим пациентам вводят трастузумаб в дозе 6 мг/кг каждый цикл, включая цикл 1. Трастузумаб также можно вводить еженедельно в дозе 2 мг/кг IV каждые 7 дней, но только в обстоятельствах, когда инфузию трастузумаба задерживали, а еженедельные инфузии необходимы для ресинхронизации продолжительности цикла до 21 дня.

[0201] Альтернативно, трастузумаб вводят подкожно в фиксированной дозе 600 мг каждые 3 недели. В случае подкожного введения трастузумаба не требуется ни ударной дозы, ни еженедельной схемы, доступной для внутривенного состава. Пациентам позволяют переходить с IV трастузумаба на подкожное введение трастузумаба.

[0202] Лечение продолжают до достижения неприемлемой токсичности, прогрессирования заболевания, отзыва согласия на участие в испытании или завершения исследования. В случае пациентов с изолированным прогрессированием в головном мозге и стабильным системным заболеванием можно проводить местную терапию головного мозга.

[0203] Пациентов подвергали оценке безопасности на всем протяжении исследования. Оценку безопасности, включая физикальный осмотр, сбор данных о АЕ и лабораторные анализы, осуществляют по меньшей мере раз в три недели на всем протяжении лечения в рамках исследования и в течение 30 после введения последней дозы исследуемых лекарственных средств. Фракцию выброса левого желудочка оценивают посредством сканирования MUGA или ЭхоКГ при скрининге, а затем раз в 12 недель.

[0204] Лабораторные анализы включают следующие показатели: кальций, магний, неорганический фосфор, мочевую кислоту, общий белок, лактатдегидрогеназу (LDH), альбумин, азот мочевины крови (BUN), креатинин, бикарбонат, глюкозу, калий, хлорид и натрий. Показатели функции печени (LFT) включают следующие: АСТ/СГОТ, АЛТ/СГПТ, общий билирубин и щелочную фосфатазу. Гематологическая панель включает следующие показатели: клинический анализ крови (CBC) с лейкоцитарной формулой, гемоглобин, гематокрит (Hct) и тромбоциты. Панель свертывания включает следующие показатели: МНО, протромбиновое время (PT) и АЧТВ. Анализ мочи включает (в качестве неограничивающих примеров) следующие тесты: цвет, внешний вид, pH, белок, глюкозу, кетоны и кровь.

[0205] МРТ головного мозга с контрастом осуществляют на исходном уровне всем пациентам, независимо от наличия метастазов в головном мозге в анамнезе. Оценка эффективности включает измерение всех известных очагов метастазирующего или

местнораспространенного нерезектабельного заболевания (включая по меньшей мере грудную клетку, брюшную полость и малый таз) посредством спиральной КТ высокого разрешения с контрастом, ПЭТ/КТ (если включено сканирование КТ высокого разрешения) или сканирования МРТ, при необходимости, а также соответствующую визуализацию любых других известных очагов заболевания (например, фотографирование повреждений кожи, визуализацию костной ткани) на исходном уровне, каждые 6 недель в течение первых 24 недель, а затем каждые 9 недель. По решению исследователя можно осуществлять дополнительную визуализацию, такую как рентгенорадиологическое сканирование костной ткани или другое сканирование. Решения в отношении лечения принимают в зависимости от оценки исследователем результатов рентгенорадиологического сканирования. Всех пациентов подвергали повторной МРТ головного мозга с контрастом в пределах 30 дней после завершения лечения, если МРТ головного мозга с контрастом еще не проводили в пределах 30 дней или нет ранее задокументированного прогрессирования в головном мозге в ходе исследования. Если исследуемое лечение прекращают по причинам, иным, чем прогрессирование заболевания, делают все возможное, чтобы оценить и отследить прогрессирующее заболевание у пациентов. Всех пациентов в исследовании продолжали наблюдать на предмет OS после завершения исследуемого лечения.

[0206] В случае пациентов, подвергаемых местной терапии метастазов в головном мозге, случайно обнаруженных при МРТ головного мозга с контрастом при скрининге, а затем продолжающих исследуемое лечение, повторную МРТ с контрастом после завершения местной терапии осуществляют следующим образом: в случае пациентов, подвергаемых лучевой терапии головного мозга в период скрининга, МРТ головного мозга с контрастом на исходном уровне служит в качестве исходного уровня для сравнения при последующих оценках ответа. В случае пациентов, подвергаемых хирургической резекции метастазов в головном мозге в период скрининга, в качестве исходного уровня служит послеоперационная МРТ головного мозга с контрастом.

[0207] Осуществляют фармакокинетическую оценку пикового и остаточного уровней тукатиниба и метаболитов лекарственного средства. Также получают образцы крови для возможной оценки потенциальных биомаркеров ответа, включая циркулирующую опухолевую ДНК (ctDNA). Указывают концентрации тукатиниба в плазме индивидуума (пациента) для каждого времени забора; также вычисляют соответствующую сводную статистику для каждого времени забора. Строят графики профилей концентрации тукатиниба в плазме относительно времени (при этом концентрации представляют в логарифмической и линейной шкале) для каждого пациента; аналогичным образом строят суммарные графики временной зависимости. Соотношение метаболита ONT-993 и родительского лекарственного средства тукатиниба указывают и обобщают для каждого времени забора.

[0208] Мониторинг безопасности осуществляют на всем протяжении исследования с использованием маскирования. Регулярно анализируют все соответствующие данные о

безопасности и эффективности, включая (в качестве неограничивающих примеров) смерть, прекращение участия в исследовании, снижение дозы, АЕ, серьезные нежелательные явления (SAE) и случаи прогрессирующего заболевания, в пределах 6 недель от начала исследования (с маскированием и без маскирования).

[0209] Качество жизни, обусловленное состоянием здоровья, и экономические аспекты лечения оценивают с помощью опросника качества жизни EQ-5D-5L и сбора данных об использовании ресурсов здравоохранения.

[0210] Первичной конечной точкой оценки эффективности является выживаемость без прогрессирования (PFS), определяемая как время от рандомизации до централизованно анализируемого, задокументированного прогрессирования заболевания или смерти по любой причине, в зависимости от того, что произойдет раньше. Что касается первичной конечной точки централизованно анализируемой PFS в исследовании в целом, две группы лечения сравнивают с использованием логарифмического рангового критерия. Значение p для этого критерия вычисляют с использованием способа рандомизации, чтобы отразить динамическое распределение, используемое для рандомизации: известные подвергнутые или неподвергнутые лечению метастазы в головном мозге в анамнезе (да/нет), ECOG PS (0 и 1) и регион мира. В первичный анализ включали всех рандомизированных пациентов. Пациентов считают цензурированными на момент их последней оценки на прогрессирование.

[0211] Вторичными конечными точками оценки эффективности являются выживаемость без прогрессирования у пациентов с метастазами в головном мозге, длительность общей выживаемости, частота объективных ответов, частота клинической эффективности и длительность ответа (для отвечающих пациентов).

[0212] Исследовательскую оценку эффективности также осуществляют с использованием двухкомпонентного способа оценки опухоли. В этом анализе прогрессирование заболевания не в ЦНС (независимая централизованная оценка) оценивают с помощью Критериев оценки ответа солидных опухолей (RECIST) 1.1, а заболевание в ЦНС оценивают с помощью Критериев оценки ответа в нейроонкологии – Метастазы в головном мозге (RANO-BM). HER2 и другие мутации изучают в качестве возможных биомаркеров ответа с использованием описательных анализов подгрупп по первичным и вторичным конечным точкам.

[0213] Последующее наблюдение PFS продолжают в течение 12 месяцев после рандомизации последнего пациента. Последующее наблюдение OS продолжают до регистрации достаточного количества явлений, имеющих мощность 90%, для анализа эффекта лечения в отношении OS. Т.к. медиана выживаемости в контрольной группе может находиться в диапазоне от 15 до 24 месяцев, первичный анализ OS осуществляют приблизительно через 1–2+ года после первичного анализа PFS.

Конечные точки

Первичная конечная точка

[0214] PFS, определяемая как время от рандомизации до независимо центрально анализируемого, задокументированного прогрессирования заболевания (по RECIST 1.1) или смерти по любой причине, в зависимости от того, что произойдет раньше.

Вторичные конечные точки

[0215] Конечные точки оценки эффективности включают: PFS у пациентов с метастазами в головном мозге на исходном уровне с использованием RECIST 1.1 с учетом независимого централизованного анализа; OS; PFS, определяемую как время от рандомизации для оцениваемого исследователем, задокументированного прогрессирования заболевания (по RECIST 1.1), или смерть по любой причине, в зависимости от того, что произойдет первым; ORR (RECIST 1.1) с учетом независимого централизованного анализа; DOR (RECIST 1.1) с учетом независимого централизованного анализа; CBR (RECIST 1.1) с учетом независимого централизованного анализа; и сравнительные экономические аспекты лечения для тукатиниба и плацебо.

[0216] Конечные точки оценки безопасности включают: нежелательные явления (AE); клинические лабораторные параметры; показатели жизнедеятельности и другие важные переменные безопасности; частоту удержания дозы, снижения дозы и прекращения введения капецитабина; частоту удержания дозы, снижения дозы и прекращения введения тукатиниба; и частоту удержания дозы и прекращения введения трастузумаба.

[0217] Фармакокинетические конечные точки включают концентрации тукатиниба и метаболитов в плазме.

[0218] Конечные точки экономических аспектов лечения и исходов включают: совокупную частоту использования ресурсов здравоохранения, включая, в качестве неограничивающих примеров, время процедуры, длительность пребывания, госпитализации, посещения отделения неотложной помощи, запланированные и незапланированные посещения медицинских учреждений, использование лекарственных средств, рентгенорадиологическое и другое лечение и процедуры; и анализ качества жизни, обусловленное состоянием здоровья/состояния здоровья с использованием опросника EQ-5D-5L.

Исследовательские конечные точки

[0219] Исследовательские конечные точки включают: PFS (по RANO-BM с использованием двухкомпонентного способа оценки опухоли (заболевание не в головном мозге оценивают по RECIST 1.1, а заболевание в ЦНС оценивают по RANO-BM)); PFS не в ЦНС по RECIST 1.1 у пациентов, продолжающих исследуемое лечение для получения клинической пользы после развития и местного лечения первого прогрессирования ЦНС; ORR (с использованием двухкомпонентного способа оценки опухоли по RANO-BM посредством независимого централизованного анализа); длительность ответа (по RANO-BM с использованием двухкомпонентного способа оценки опухоли посредством независимого централизованного анализа); время до прогрессирования в головном мозге (по RANO-BM посредством независимого централизованного анализа); CBR (по RANO-

ВМ с использованием двухкомпонентного способа оценки опухоли посредством независимого централизованного анализа); наличие мутаций HER2 или других мутаций в качестве потенциальных биомаркеров ответа; и время до вмешательства (хирургического вмешательства или лучевой терапии) в отношении метастазов в головном мозге.

Выбор и исключение пациентов

Критерии включения

[0220] Чтобы быть пригодными для участия в исследовании, пациенты должны соответствовать описанным выше критериям.

[0221] (1) Пациенты должны иметь гистологически подтвержденную HER2+ карциному молочной железы, при этом HER2+ определяют посредством ISH, или FISH, или ИНС. Необходимо предоставлять блоки или срезы тканей для подтверждения положительности по HER2 (с использованием ISH или FISH) в определенной спонсором центральной лаборатории перед рандомизацией. Централизованно подтвержденные результаты анализа HER2 (посредством ИНС, ISH или FISH) из предыдущего исследования можно использовать для определения пригодности для этого исследования с одобрения спонсора.

[0222] (2) Пациенты ранее должны были подвергаться лечению трастузумабом, пертузумабом и T-DM1.

[0223] (3) Пациенты должны иметь прогрессирование нерезектабельного местнораспространенного или метастазирующего рака молочной железы после последней системной терапии (подтверждаемое исследователем) или должны были иметь непереносимость последней системной терапии.

[0224] (4) Пациенты должны иметь измеримое или неизмеримое заболевание, оцениваемое по RECIST 1.1.

[0225] (5) Возраст пациентов должен составлять по меньшей мере 18 лет на момент дачи согласия на участие.

[0226] (6) Пациенты должны иметь ECOG PS 0 или 1.

[0227] (7) Пациенты должны иметь ожидаемую продолжительность жизни по меньшей мере 6 месяцев по мнению исследователя.

[0228] (8) Пациенты должны иметь достаточную функцию печени, определяемую по общему билирубину $\leq 1,5$ ВПН, за исключением пациентов с известным синдромом Жильбера, которых можно включать в исследование, если прямой билирубин составляет $\leq 1,5$ ВПН; и трансаминазы АСТ/СГОТ и АЛТ/СГПТ $\leq 2,5$ ВПН (≤ 5 ВПН, если есть метастазы в печени).

[0229] (9) Пациенты должны иметь достаточные гематологические параметры на исходном уровне, определяемые как ANC $\geq 1,5 \times 10^3$ /мкл; количество тромбоцитов $\geq 100 \times 10^3$ /мкл (пациентов с количеством стабильных тромбоцитов от $75-100 \times 10^3$ /мкл можно включать в исследование с одобрения медицинского наблюдателя); гемоглобин ≥ 9 г/дл; и у пациентов, которым переливали кровь перед включением в исследование,

переливание должно было происходить за ≥ 14 дней до начала терапии для установления соответствующих гематологических параметров, не зависящих от переливания.

[0230] (10) Пациенты должны иметь клиренс креатинина ≥ 50 мл/мин, вычисляемый по руководствам, принятым в учреждении, или, у пациентов массой ≤ 45 кг, креатинин сыворотки должен быть в принятых в учреждении пределах нормы.

[0231] (11) Пациенты должны иметь МНО и АЧТВ $\leq 1,5$ ВПН, если они не принимают лекарственные средства, о которых известно, что они изменяют МНО и АЧТВ. Запрещено использование пациентами варфарина и других производных кумарина.

[0232] (12) Пациенты должны иметь ФВЛЖ $\geq 50\%$, оцениваемую посредством ЭхоКГ или сканирования MUGA, задокументированного в пределах 4 недель перед введением первой дозы исследуемого лекарственного средства.

[0233] (13) Если пациент является женщиной детородного возраста, пациент должен иметь отрицательный результат анализа сыворотки на беременность в пределах 7 дней перед введением первой дозы исследуемого лекарственного средства. Считают, что женщина имеет детородный возраст (т.е. является фертильной) после менархе и до периода после менопаузы, если она не является необратимо стерильными. Способы необратимой стерилизации включают гистерэктомию, двустороннюю сальпингэктомию и двустороннюю оофорэктомию. Состояние после менопаузы определяют как отсутствие менструаций в течение 12 месяцев без альтернативной медицинской причины.

[0234] (14) Женщины детородного возраста (как определено выше) и мужчины с партнерами детородного возраста должны согласиться использовать высокоэффективный способ контрацепции, т.е. способы, с помощью которых достигают частоты неэффективности менее 1% в год при регулярном и правильном использовании. Такие способы включают: комбинированную (содержащую эстроген и прогестоген) гормональную контрацепцию, связанную с ингибированием овуляции (пероральную, внутривлагалищную или трансдермальную); гормональную контрацепцию только с прогестогеном, связанную с ингибированием овуляции (пероральную, инъекционную или имплантируемую); внутриматочное устройство; внутриматочную гормональную систему; двустороннюю закуску/перевязку маточных труб; вазэктомию у партнера или половое воздержание. Пациенты мужского пола с партнерами детородного возраста должны использовать барьерную контрацепцию. Всех пациентов в исследовании инструктируют использовать эффективную контрацепцию, описанную выше, начиная с подписания информированного согласия до 7 месяцев после введения последней дозы исследуемого лекарственного средства или исследовательского лекарственного препарата.

[0235] (15) Пациенты должны предоставлять подписанное информированное согласие в виде документа информированного согласия, одобренного IRB/IEC, перед началом любых связанных с исследованием анализов или процедур, не являющихся частью стандарта лечения для заболевания пациента.

[0236] (16) Пациенты должны хотеть и мочь выполнять процедуры исследования.

[0237] (17) Для включения в исследование ЦНС с учетом МРТ головного мозга с контрастом при скрининге пациенты должны соответствовать одному из описанных критериев: (i) отсутствие признаков метастазов в головном мозге; (ii) неподвергнутые лечению метастазы в головном мозге, для которых не требуется незамедлительная местная терапия (в случае пациентов с неподвергнутыми лечению очагами в ЦНС $>2,0$ см при МРТ головного мозга с контрастом при скрининге необходимо обсуждение и одобрение медицинского наблюдателя перед включением в исследование); или (iii) ранее подвергнутые лечению метастазы в головном мозге.

[0238] Метастазы в головном мозге, которые ранее лечили посредством местной терапии, могут быть стабильными с момента лечения или могут прогрессировать с момента предшествующей местной терапии ЦНС, при условии, что нет клинических показаний для незамедлительного повторного лечения посредством местной терапии по мнению исследователя.

[0239] Пациенты, которых лечили посредством местной терапии ЦНС по причине недавно идентифицированных очагов, обнаруженных при МРТ головного мозга с контрастом, осуществляемой во время скрининга для этого исследования, могут быть пригодны для включения, если они соответствуют всем из следующих критериев: время с момента WBRT составляет ≥ 21 дня перед введением первой дозы лекарственного средства, время с момента SRS составляет ≥ 7 дней перед введением первой дозы лекарственного средства, или время с момента хирургической резекции составляет ≥ 28 дней; и присутствуют другие очаги оцениваемого заболевания.

[0240] Соответствующие записи о каком-либо лечении ЦНС должны быть доступны, чтобы позволить классифицировать целевые и нецелевые очаги.

Критерии исключения

[0241] Пациентов исключают из исследования по любой из описанных ниже причин.

[0242] (1) Пациента ранее лечили лапатинибом в пределах 12 месяцев от начала исследуемого лечения (за исключением случаев, когда лапатиниб вводили в течение ≤ 21 дня и прекращали введение по причинам, иным, чем прогрессирование заболевания или тяжелая токсичность); или нератинибом, афатинибом или другим исследовательским ТКИ HER2/EGFR или HER2 в любое время ранее.

[0243] (2) Пациента ранее лечили капецитабином по причине метастазирующего заболевания (за исключением случаев, когда капецитабин вводили в течение ≤ 21 дня и прекращали введение по причинам, иным, чем прогрессирование заболевания или тяжелая токсичность). Пациенты, которым вводили капецитабин для адьювантного или неадьювантного лечения за по меньшей мере 12 месяцев до начала исследуемого лечения, пригодны для исследования.

[0244] (3) Пациента подвергали воздействию следующих кумулятивных доз антрациклинов в анамнезе: доксорубицин (>360 мг/м²), эпирубицин (>720 мг/м²),

митоксантрон (>120 мг/м²), идарубицин (>90 мг/м²) или липосомный доксорубицин (например, доксил, келикс, миоцет) >550 мг/м²).

[0245] (4) Пациент имеет в анамнезе аллергические реакции на трастузумаб, капецитабин или соединения, химически или биологически схожие с тукатинибом, за исключением инфузионных реакций на трастузумаб степени 1 или 2, подвергнутых успешному лечению, или имеет известную аллергию на один из эксципиентов в исследуемых лекарственных средствах.

[0246] (5) Пациента подвергали лечению с использованием любой системной противоопухолевой терапии (включая гормональную терапию), лучевой терапии не в ЦНС или экспериментального средства за ≤ 3 недель до введения первой дозы исследуемого лекарственного средства, или он в настоящее время участвует в другом интервенционном клиническом испытании. Исключением в случае периода отмывки при гормональной терапии являются агонисты GnRH, используемые для супрессии яичников у женщин перед менопаузой, представляющие собой разрешенные сопутствующие лекарственные средства.

[0247] (6) У пациента наблюдают какую-либо токсичность, связанную с предшествующей противоопухолевой терапией и не разрешившуюся до степени ≤ 1 , со следующими исключениями: алоpecia и нейропатия (которые должны разрешиться до степени ≤ 2); и СНФ (должна иметь тяжесть степени ≤ 1 на момент возникновения и должна разрешиться полностью).

[0248] (7) Пациент имеет клинически значимое сердечно-легочное заболевание, такое как: желудочковая аритмия, при которой нужна терапия; неконтролируемая гипертензия (определяемая как стойкое систолическое давление >150 мм рт. ст. и/или диастолическое давление >100 мм рт. ст. при приеме гипотензивных лекарственных средств); симптоматическая СНФ в анамнезе; тяжелая одышка в покое (СТСАЕ степени 3 или выше) по причине осложнений злокачественного новообразования на поздней стадии или гипоксии, при которых необходима вспомогательная оксигенотерапия; или состояния, потенциально приводящие к индуцируемому лекарственными средствами удлинению интервала QT или пируэтной тахикардии, такие как врожденный или приобретенный синдром удлиненного QT, семейный анамнез внезапной смерти, предшествующее индуцируемое лекарственными средствами удлинение QT или текущее использование лекарственных средств с известным и общепринятым ассоциированным риском удлинения QT (см. строчку "Общепринятая ассоциация" в таблице 13 ниже).

[0249] (8) У пациента был известный инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия в пределах 6 месяцев перед введением первой дозы исследуемого лекарственного средства.

[0250] (9) Пациент является известным носителем гепатита В или гепатита С или имеет другое известное хроническое заболевание печени.

[0251] (10) Известно, что пациент положителен по ВИЧ.

[0252] (11) Пациентка является беременной, кормит грудью или планирует беременность.

[0253] (12) Пациенту необходима терапия варфарином или другими производными кумарина (некумариновые антикоагулянты допустимы).

[0254] (13) Пациент не может проглатывать пилюли или имеет значительное желудочно–кишечное заболевание, которое будет мешать достаточной оральной абсорбции лекарственных средств.

[0255] (14) Пациент использует сильный индуктор или ингибитор CYP3A4 или сильный индуктор или ингибитор CYP2C8 в течение 3 периодов полувыведения ингибитора или индуктора перед введением первой дозы исследуемого лекарственного средства (см. таблицы 10 и 11 в конце этого примера).

[0256] (15) Пациент имеет известную недостаточность дигидропиримидиндегидрогеназы.

[0257] (16) Пациента по какой–либо причине нельзя подвергнуть МРТ головного мозга с контрастом.

[0258] (17) Пациент имеет любые другие медицинские, социальные или психосоциальные факторы, которые по мнению исследователя могут влиять на безопасность или комплаэнтность в отношении процедур исследования.

[0259] (18) У пациента в пределах 2 лет до начала исследуемого лечения наблюдаются признаки другого злокачественного новообразования, при котором необходимо системное лечение.

[0260] В случае исключения по причинам, связанным с ЦНС, с учетом МРТ головного мозга при скрининге пациент может не соответствовать любым из следующих критериев.

[0261] (19) Пациент может не иметь каких–либо неподвергнутых лечению очагов в головном мозге размером $>2,0$ см, если это не обсуждено с медицинским наблюдателем и не дано одобрение на включение в исследование.

[0262] (20) Пациент может не принимать системные кортикостероиды для контроля симптомов метастазов в головном мозге в общей суточной дозе >2 мг дексаметазона (или эквивалента). Однако, пациенты с хронической стабильной дозой ≤ 2 мг дексаметазона (или эквивалента) в сутки могут быть пригодны при обсуждении и одобрении медицинским наблюдателем.

[0263] (21) Пациент может не иметь каких–либо очагов в головном мозге, как считают, требующих незамедлительной местной терапии, включая, в качестве неограничивающих примеров, очаг в анатомическом участке, в котором увеличение размера или возможный связанный с лечением отек могут вызывать риск для пациента (например, очаге в стволе мозга). Пациенты, подвергаемые местной терапии по причине таких очагов, идентифицированных посредством МРТ головного мозга с контрастом при скрининге, все равно могут подходить для исследования с учетом критериев, описанных выше как критерии включения в отношении ЦНС.

[0264] (22) Пациент может не иметь известного или сопутствующего LMD, что задокументировано исследователем.

[0265] (23) Пациент может не иметь плохо контролируемые (>1/неделю) генерализованные или сложные парциальные припадки, или у него могут не наблюдаться манифестации неврологического прогрессирования по причине метастазов в головном мозге, несмотря на терапию ЦНС.

Критерии прекращения исследуемого лечения

[0266] Индивидуумов, прекративших участие в исследовании, не заменяют. Причинами исключения пациента из исследования могут являться любые из следующих: АЕ, прогрессирующее заболевание, смерть, отзыв согласия, утрата для последующего наблюдения, решение лечащего врача по причине клинического прогрессирования, решение лечащего врача (по другим причинам), решение пациента, нарушения протокола, прекращение исследования спонсором, беременность или пациент начал кормление грудью во время исследования или другие критерии, при необходимости.

[0267] Причину исключения пациента из исследования необходимо регистрировать в eCRF пациента. Завершают оценки, запланированные для визита 30-дневного последующего наблюдения и визитов долгосрочного последующего наблюдения, если пациент не отозвал согласие на участие в исследовании. У пациентов также отслеживают прогрессирующее заболевание, по меньшей мере до подтверждения явления PFS. Если причиной исключения из исследования является АЕ, то в качестве причины прекращения участия в исследовании записывают "нежелательное явление", а не решение лечащего врача или решение пациента. Прекращение лечения по причине АЕ отмечают в любое время, когда у пациента наблюдают АЕ таким образом, что пациенту нельзя возобновить введение тукатиниба, по решению исследователя или по причине требований модификации дозы, описанных ниже (например, требования снижения дозы до <150 мг BID тукатиниба, удержания дозы тукатиниба >6 недель по причине токсичности или отсутствие разрешения АЕ до достаточной степени для возобновления введения тукатиниба). Пациентов, которым прекратили вводить тукатиниб или плацебо или капецитабин и трастузумаб, регистрируют как "нежелательное явление" по причине прекращения лечения, если АЕ приводит к прекращению введения исследуемых лекарственных средств.

[0268] Т.к. первичную конечную точку исследования определяют как PFS, определяемую посредством централизованной рентгенорадиологической оценки, делают все возможное, чтобы рентгенографически подтвердить прогрессирование заболевания, если возможно. Однако, в случаях, когда пациенты, по-видимому, имеют прогрессирующие симптомы и признаки метастазирующего рака молочной железы, но их нельзя или нецелесообразно подвергать рентгенографической оценке, исследователи могут исключить пациента из исследования в результате "решения лечащего врача по причине клинического прогрессирования". Этих пациентов цензурируют при конечном анализе первичной конечной точки, таким образом, использование этой причины для

исключения таких пациентов из исследования ограничено случаями, в которых для пациента клинически неприемлемо подвергаться дополнительной рентгенографической оценке, и в которых прогрессирование злокачественного новообразования является клинически достоверным в отсутствие рентгенографического подтверждения. Особое внимание уделяют подтверждению того, что другие возможные причины, в частности АЕ, не являются более точным описанием причины прекращения введения исследуемого лекарственного средства в этих случаях.

[0269] Долгосрочное последующее наблюдение после прекращения исследуемого лечения продолжается до исключения пациента из исследования. Причины исключения пациента из исследования могут являться любыми из следующих: смерть, отзыв согласия на последующее наблюдение, утрата для последующего наблюдения, решение лечащего врача, прекращение исследования спонсором или другая причина, при необходимости.

Модификации доз

[0270] В таблицах 2–7 представлено руководство по модификации доз тукатиниба или плацебо, капецитабина и трастузумаба.

[0271] Все АЕ и отклонения лабораторных показателей исследователь оценивает на предмет взаимосвязи с тукатинибом или плацебо, капецитабином и трастузумабом, в зависимости от обстоятельств. АЕ можно считать связанным с тукатинибом или плацебо в отдельности, капецитабином в отдельности, трастузумабом в отдельности, 2 из 3 лекарственных средств, всеми 3 лекарственными средствами или ни с одним из них. В случае, когда взаимосвязь неясна, с медицинским наблюдателем обсуждают, какие лекарственные средства удерживают и/или модифицируют. Дозу модифицируют (включая удержание дозы, снижение дозы или прекращение введения лекарственного средства), как описано ниже.

[0272] Любое исследуемое лекарственное средство прекращают вводить, если необходима задержка введения лекарственного средства более 6 недель по причине связанной с лечением токсичности, если более длительная задержка не одобрена медицинским наблюдателем. В случае пациентов, которым прекратили вводить тукатиниб или плацебо, прекращают исследуемое лечение.

[0273] Пациентам можно прекращать вводить капецитабин или трастузумаб по причине токсичности и продолжать вводить тукатиниб или плацебо в комбинации с капецитабином или трастузумабом, в зависимости от обстоятельств. Если прекращают вводить и капецитабин, и трастузумаб, пациентам также прекращают вводить тукатиниб или плацебо.

[0274] Определенные протоколом визиты продолжают по плану в течение 21-дневного цикла даже в течение периодов удержания или задержки введения дозы.

[0275] Капецитабин вводят только в дни 1–14 цикла. Дозы не вводят в дни 15–21 цикла.

[0276] Исследователь может осуществлять снижение доз или прерывание лечения по причинам, иным, чем описанные ниже, если считают, что это максимально отвечает интересам безопасности пациента.

[0277] Дозы, удержанные по причине токсичности, не заменяют.

[0278] Исследуемое лечение можно удерживать до 6 недель, чтобы сделать возможной местную терапию ЦНС. Пероральные исследуемые лекарственные средства (тукатиниб/плацебо и капецитабин) следует удерживать за 1 неделю до запланированной терапии ЦНС. При необходимости, тукатиниб можно удерживать до лучевой терапии ЦНС. Капецитабин является известным сенсibilизатором для лучевой терапии, и, таким образом, его необходимо удерживать до лучевой терапии ЦНС. Показано, что трастузумаб не потенцирует радиацию, и, таким образом, его можно продолжать вводить по протоколу в течение лучевой терапии. Можно возобновлять введение пероральных исследуемых лекарственных средств через 7 или более дней после завершения SRS/SRT, через 21 или более дней после WBRT и 28 или более дней после хирургической резекции. Планы по удержанию и возобновлению введения исследуемых лекарственных средств до и после местной терапии требуют обсуждения и задокументированного одобрения медицинским наблюдателем.

Снижение доз тукатиниба или плацебо

[0279] В таблицах 2–7 приведены требования по модификации доз тукатиниба или плацебо. Снижение доз, превышающее требования, приведенные в этих таблицах, можно осуществлять по решению исследователя. Допустимы до 3 снижений доз тукатиниба или плацебо, но недопустимо снижение доз ниже 150 мг BID. В случае пациентов, которым, по мнению исследователя, требуется снижение дозы до <150 мг BID или потенциальное четвертое снижение дозы тукатиниба, прекращают исследуемое лечение.

[0280] Дозу тукатиниба или плацебо не повышают обратно после снижения дозы.

Таблица 2. Рекомендуемая схема снижения доз тукатиниба или плацебо

Начальная доза ^a	1-ое снижение дозы	2-ое снижение дозы	3-е снижение дозы
300 мг PO BID	250 мг PO BID	200 мг PO BID	150 мг PO BID

а. Можно осуществлять снижение дозы с большим шагом, чем указано в этой таблице (т.е. более 50 мг на снижение дозы), если исследователь считает это клинически приемлемым. Однако тукатиниб или плацебо нельзя снижать до менее 150 мг BID.

Модификации доз трастузумаба

[0281] Не существует снижения доз трастузумаба. Трастузумаб также можно вводить еженедельно в количестве 2 мг/кг IV q 7 дней после обсуждения с медицинским наблюдателем, но только в обстоятельствах, когда инфузию трастузумаба задерживают и еженедельные инфузии необходимы для ресинхронизации продолжительности цикла до 21 дня. Подкожную дозу трастузумаба (600 мг) нельзя модифицировать, т.к. ее вводят лишь раз в 3 недели. Если нельзя возобновить введение трастузумаба в той же дозе после

удержания по причине АЕ, его необходимо прекратить. Т.к. трастузумаб вводят в виде инфузии IV, могут возникать инфузионные реакции (IAR).

[0282] Если возникает значительная IAR, инфузию прекращают и проводят соответствующее медикаментозное лечение (см. ниже). Рассматривают постоянное прекращение у пациентов с тяжелой IAR. Эта клиническая оценка основана на тяжести предшествующей реакции и ответе на проводимое лечение в случае побочной реакции.

[0283] Если у пациентов развивается IAR, пациентов лечат по следующим руководствам или руководствам, принятым в учреждении, по решению исследователя: прекратить инфузию и уведомить лечащего врача; оценить показатели жизнедеятельности; ввести ацетаминофен 650 мг PO; рассмотреть введение меперидина 50 мг IM, дифенгидрамина 50 мг IV, ранитидина 50 мг IV или циметидина 300 мг IV, дексаметазона 10 мг IV или фамотидина 20 мг IV и, если показатели жизнедеятельности стабильны, возобновить инфузию трастузумаба.

[0284] Если у пациентов развился инфузионный синдром, для последующих введений не требуется стандартная премедикация. Перед введением пациентам можно вводить ацетаминофен. Серьезные реакции можно лечить посредством поддерживающей терапии, такой как оксигенотерапия, бета-агонисты, кортикостероиды и отмена исследуемого средства по показаниям.

Таблица 3. Модификации доз тукатиниба или плацебо и трастузумаба по причине клинических нежелательных явлений, иных, чем дисфункция левого желудочка, связанных с тукатинибом или плацебо и/или трастузумабом, или печеночноклеточной токсичности*

	Тукатиниб или плацебо	Трастузумаб
Клиническое нежелательное явление	Связанное с тукатинибом или плацебо	Связанное с трастузумабом
АЕ степени ≥ 3 , иные, чем утомляемость степени 3, длящиеся ≤ 3 дней; алопеция ^a ; тошнота; рвота; диарея; сыпь; корректируемые отклонения электролитов, возвращающиеся к степени ≤ 1 в пределах 7 дней.	Удержание до достижения тяжести степени ≤ 1 или уровня до лечения. Возобновление на следующем наименьшем уровне доз.	Не вводить до достижения тяжести степени ≤ 1 или уровня до лечения. Возобновление без снижения дозы.
Тошнота, рвота или диарея степени 3 без оптимального использования антиэметиков или противодиарейных	Удержание до достижения тяжести степени 1 или уровня до лечения. Инициация	Не вводить до достижения тяжести степени ≤ 1 или уровня до лечения. Инициация

средств.	соответствующей терапии. Возобновление без снижения дозы.	соответствующей терапии. Возобновление без снижения дозы.
Тошнота, рвота или диарея степени 3 с оптимальным использованием антиэметиков или противодиарейных средств.	Удержание до достижения тяжести степени ≤ 1 или уровня до лечения. Возобновление на следующем наименьшем уровне доз.	Не вводить до достижения тяжести степени ≤ 1 или уровня до лечения. Возобновление без снижения дозы.
Тошнота, рвота или диарея степени 4 независимо от оптимального использования антиэметиков или противодиарейных средств.	Не вводить до достижения тяжести степени ≤ 1 . Снизить до следующего наименьшего уровня доз.	Не вводить до достижения тяжести степени ≤ 1 . Возобновление без снижения дозы.
Сыпь степени 3 без оптимального использования местных кортикостероидов или противомикробных средств.	Удержание до достижения тяжести степени ≤ 1 или уровня до лечения. Инициация соответствующей терапии. Возобновление без снижения дозы.	Не вводить до достижения тяжести степени ≤ 1 или уровня до лечения. Инициация соответствующей терапии. Возобновление без снижения дозы.
Сыпь степени 3 с оптимальным использованием местных кортикостероидов или противомикробных средств.	Удержание до достижения тяжести степени 1 или уровня до лечения. Возобновление на следующем наименьшем уровне доз.	Не вводить до достижения тяжести степени ≤ 1 или уровня до лечения. Возобновление без снижения дозы.
Сыпь степени 4 независимо от использования местных кортикостероидов или противомикробных средств.	Удержание до достижения тяжести степени 1 или уровня до лечения. Возобновление на следующем наименьшем уровне доз.	Не вводить до достижения тяжести степени ≤ 1 или уровня до лечения. Возобновление без снижения дозы.
а. При алопеции не требуется модификация дозы		
*Необходимо отметить, что, если рассматриваемое АЕ не разрешилось до степени,		

необходимой для возобновления введения исследуемого лекарственного средства, как указано в таблице, пациенту может потребоваться полное прекращение введения лекарственного средства. Пациенты, которым необходимо удержание тукатиниба в течение >6 недель, должны прекратить участие в исследовании, если более длительная задержка не одобрена медицинским наблюдателем.

Модификации дозы капецитабина

[0285] Дозы капецитабина модифицируют, как описано ниже в таблице 4.

[0286] Капецитабин удерживают для любого пациента, у которого наблюдают АЕ степени 2 или более, как считают, связанные с капецитабином или комбинацией тукатиниба или плацебо и капецитабина и/или трастузумаба (что определяет исследователь).

[0287] Дозу капецитабина не повышают обратно после снижения дозы.

Таблица 4. Модификация дозы капецитабина по причине клинических нежелательных явлений, считающихся связанными с капецитабином

Степени токсичности СТСАЕ	Во время курса лечения	Корректировка дозы для следующего лечения (% начальной дозы)^a
Степень 1	Поддерживают уровень дозы.	Поддерживают уровень дозы.
Степень 2 ^b		
1–ое появление	Прерывают до разрешения до степени ≤ 1 .	100%
2–ое появление	Прерывают до разрешения до степени ≤ 1 .	75%
3–е появление	Прерывают до разрешения до степени ≤ 1 .	50%
4–ое появление	Прекращают насовсем.	NA
Степень 3		
1–ое появление	Прерывают до разрешения до степени ≤ 1 .	75%
2–ое появление	Прерывают до разрешения до степени ≤ 1 .	50%
3–е появление	Прекращают насовсем.	NA
Степень 4		
1–ое появление	Прекращают насовсем.	

Сокращения: Общие терминологические критерии нежелательных явлений (СТСАЕ); не применимо (NA).

a. Таблица модификаций доз на основании информации на вкладыше в упаковку

XELODA®; округление доз осуществляют по принятым в учреждении руководствам b. В некоторых случаях асимптоматических или слабо симптоматических отклонений лабораторных показателей степени 2 (например, анемии), исследователи могут выбрать поддержание уровня доз капецитабина и/или возобновление введения капецитабина до разрешения до степени 1. Это осуществляют только тогда, когда риск для пациента от прерывания и/или снижения дозы капецитабина перевешивает риск для пациента от нежелательного явления, и когда действие соответствует общепринятой клинической практике. Если в этих условиях исследователь хочет следовать альтернативной схеме модификации доз капецитабина, необходимо одобрение медицинским наблюдателем.

Модификации доз в случае гепатотоксичности

[0288] Модификация доз может потребоваться в случае отклонений функции печени. Модификации доз тукатиниба или плацебо и капецитабина см. в таблице 5 ниже. Модификация доз трастузумаба не является необходимой, но введение доз можно удерживать по решению исследователя.

Таблица 5. Модификации доз тукатиниба или плацебо и капецитабина случае отклонений функции печени

Отклонения функции печени	Действия для тукатиниба или плацебо независимо от взаимосвязи с лекарственным средством	Капецитабин
Повышение АЛТ и/или АСТ степени 2 (>3–≤5 ВПН)	Модификация доз не требуется	Если отклонения считают
Повышение АЛТ и/или АСТ степени 3 (> 5–20 ВПН)	Фиксируют до достижения тяжести ≤1. Возобновляют на уровне следующей наименьшей дозы	связанными с капецитабином, модификации осуществляют по
Повышение АЛТ и/или АСТ степени 4 (>20 ВПН)	Прекращение введения лекарственного средства	таблице 4.
Повышение АЛТ и/или АСТ (>3 ВПН) и билирубин (>2 ВПН)	Прекращение введения лекарственного средства	Если отклонения не считают
Повышение билирубина степени 2 (>1,5–3 ВПН) и обеих из АЛТ и АСТ (<3 ВПН)	Фиксируют до достижения тяжести ≤1. Возобновляют на том же уровне доз	связанными с капецитабином, модификации не являются
Повышение билирубина	Фиксируют до достижения	обязательными, но их можно

степени 3 (>3 – ≤ 10 ВПН) и обеих из АЛТ и АСТ (<3 ВПН)	тяжести ≤ 1 . Возобновляют на уровне следующей наименьшей дозы	осуществлять по решению исследователя.
Повышение билирубина степени 4 (>10 ВПН)	Прекращение введения лекарственного средства	
Сокращения: аланинаминотрансфераза (АЛТ); аспартатаминотрансфераза (АСТ); верхний предел нормы (ВПН).		

Модификации доз в случае дисфункции левого желудочка

[0289] Руководства по модификации доз тукатиниба или плацебо и трастузумаба в случае дисфункции левого желудочка приведены в таблице 6.

Таблица 6. Модификации доз в случае дисфункции левого желудочка

Симптоматическая СНФ	ФВЛЖ $<40\%$	ФВЛЖ ниже принятых в учреждении пределов нормы на $\geq 10\%$ пунктов ниже исходного уровня до лечения, или абсолютное снижение на $\geq 16\%$ относительно исходного уровня до лечения	ФВЛЖ 40% – $\leq 45\%$, и снижение составляет $<10\%$ пунктов относительно исходного уровня	ФВЛЖ $>45\%$
Прекращение введения тукатиниба, плацебо и трастузумаба.	Не вводят тукатиниб, плацебо или трастузумаб. Повторяют оценку ФВЛЖ в пределах 4	Не вводят тукатиниб, плацебо или трастузумаб. Повторяют оценку ФВЛЖ в пределах 4	Продолжают лечение тукатинибом или плацебо и трастузумабом. Повторяют оценку ФВЛЖ в	Продолжают лечение тукатинибом или плацебо и трастузумабом.

	<p>недель. Если подтверждают ФВЛЖ <40%, прекращают введение тукатиниба, плацебо и трастузумаба.</p>	<p>недель. Если ФВЛЖ не восстановилась до пределов нормы и составляет в пределах 15% пунктов относительно исходного уровня, прекращают введение тукатиниба, плацебо и трастузумаба, в зависимости от обстоятельств.</p>	<p>пределах 4 недель.</p>	
<p>Сокращения: Застойная сердечная недостаточность (CHF); фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ).</p>				

[0290] Введение тукатиниба или плацебо и трастузумаба прекращают насовсем в случае сохраняющегося (т.е. >4 недель) снижения ФВЛЖ или прекращения введения доз при >3 случаях снижения ФВЛЖ.

Модификации доз в случае удлинения интервала QTc

[0291] Руководства по модификации доз тукатиниба или плацебо в случае удлинения интервала QTc приведены в таблице 7.

Таблица 7. Модификации доз тукатиниба или плацебо в случае удлинения интервала QTc, независимо от взаимосвязи с лекарственным средством

Появление	Степень 1	Степень 2	Степень 3	Степень 4
	<p>QTc 450–480 мсек</p>	<p>QTc 481–500 мсек</p>	<p>QTc >501 мсек по меньшей мере на 2 отдельных ЭКГ</p>	<p>QTc >501 мсек или изменение на >60 мсек относительно исходного уровня и пируэтная тахикардия, или полиморфная</p>

				желудочковая тахикардия, или признаки и симптомы серьезной аритмии
1–ое появление	Нет	Удержание до достижения тяжести степени ≤ 1 . Возобновление без снижения дозы.	Удержание до достижения тяжести степени ≤ 1 . Возобновляют на уровне следующей наименьшей дозы.	Прекращение введения тукатиниба/плацебо.
2–ое появление	Нет	Удержание до достижения тяжести степени ≤ 1 . Возобновляют на уровне следующей наименьшей дозы.	Удержание до достижения тяжести степени ≤ 1 . Возобновляют на уровне следующей наименьшей дозы.	NA
3–е появление	Нет	Удержание до достижения тяжести степени ≤ 1 . Возобновляют на уровне следующей наименьшей дозы.	Прекращение введения тукатиниба/плацебо.	NA
4–ое появление	Нет	Прекращение введения тукатиниба/плацебо.	NA	NA

Оценка безопасности

[0292] Оценка безопасности состоит из мониторинга и регистрации АЕ и SAE; физикальный осмотр, оценку показателей жизнедеятельности, измерение определенных протоколом клинических лабораторных показателей, ЭКГ и ЭхоКГ или сканирование MUGA считают ключевыми для оценки безопасности исследуемых лекарственных средств. Клинически значимые изменения этих параметров можно фиксировать как АЕ.

[0293] Исследователь отвечает за соответствующий медицинский уход и безопасность пациентов, включенных в исследование. Исследователь должен документировать все АЕ и уведомлять спонсора о любых SAE, развившихся у пациентов, включенных в исследование.

Комитет по мониторингу данных

[0294] Независимый DMC отвечает за мониторинг безопасности пациентов в исследовании через равные временные интервалы. DMC будет регулярно рассматривать маскированные и немаскированные данные, включая случаи смерти, прекращение участия, снижение дозы, АЕ и SAE. DMC дает рекомендации спонсору, касающиеся проведения исследования, включая продолжение исследования по плану или с поправками к протоколу или раннее прекращение участия в исследовании по причине избыточной токсичности. В отдельном регламенте DMC указан состав комитета, роли и ответственность членов комитета и описаны процедуры DMC. Спонсор предоставляет исследователям копию каждой рекомендации DMC.

Клиническая лабораторная оценка

[0295] Все лабораторные показатели для оценки безопасности анализируют в региональных лабораториях в учреждениях. Центральную лабораторию используют для подтверждающего тестирования HER2 перед скринингом и во время скрининга.

[0296] Биохимическая панель включает следующие показатели: кальций, магний, неорганический фосфор, мочевую кислоту, общий белок, лактатдегидрогеназу (LDH), альбумин, азот мочевины крови (BUN), креатинин, бикарбонат, глюкозу, калий, хлорид и натрий.

[0297] Показатели функции печени (LFT) включают следующие: АСТ/СГОТ, АЛТ/СГПТ, общий билирубин и щелочную фосфатазу.

[0298] Гематологическая панель включает следующие показатели: клинический анализ крови (CBC) с лейкоцитарной формулой, гемоглобин, гематокрит (Hct) и тромбоциты.

[0299] Панель свертывания включает следующие показатели: МНО, протромбиновое время (PT) и АЧТВ.

[0300] Анализ мочи включает, в качестве неограничивающих примеров, следующие показатели: цвет, внешний вид, pH, белок, глюкозу, кетоны и крови.

План оценки безопасности в случае кардиотоксичности

[0301] Известно, что трастузумаб и другие направленные против HER2 способы терапии повышают риск развития асимптоматического и симптоматического снижения

ФВЛЖ. Изредка сообщают о асимптоматической сердечной недостаточности у пациентов, которым вводят тукатиниб в комбинации с трастузумабом в отдельности или с капецитабином. Таким образом, осуществляют тщательный мониторинг функции сердца.

[0302] Пациентов на всем протяжении исследования подвергают тщательному мониторингу развития любой другой ожидаемой и/или неожиданной токсичности. Оценку фракции сердечного выброса осуществляют посредством MUGA или ЭхоКГ при скрининге, потом раз в 12 недель до прекращения исследования и через 30 дней после введения последней дозы лекарственного средства (если ее не осуществляют в пределах 12 недель перед визитом в период 30–дневного последующего наблюдения).

[0303] Риск удлинения интервала QTc при использовании тукатиниба еще полностью не известен. Тукатиниб необходимо с осторожностью вводить пациентам с состояниями, которые могут приводить к удлинению интервала QTc. Эти состояния включают нескорректированную гипокалиемию или гипомагниемию и прием лекарственных средств с общепринятой или возможной ассоциацией с удлинением интервала QTc или индукцией пируэтной тахикардии (см. таблицу 13 в конце этого примера). Из исследования исключают пациентов с врожденным или приобретенным синдромом длинного QT, семейным анамнезом внезапной смерти, индуцированное лекарственным средством удлинение QT в анамнезе и текущее использование лекарственных средств с известной и общепринятой ассоциацией с удлинением QT (см. таблицу 13 в конце этого примера).

План оценки безопасности в случае гепатотоксичности

[0304] Хотя они и не являются наиболее распространенными нежелательными реакциями, регистрируемыми у пациентов, которым вводят тукатиниб, наблюдают повышение LFT степени 3 и 4 у некоторых пациентов в исследованиях тукатиниба. Каждого пациента, которому вводят тукатиниб, подвергают мониторингу посредством тестов функции печени.

[0305] По причине известного риска повышения ферментов печени при использовании тукатиниба, пациентов подвергают тщательному мониторингу LFT (АЛТ, АСТ, общего билирубина, щелочной фосфатазы). Тукатиниб удерживают по протоколу, если показатели функции печени повышены, и осуществляют мониторинг для нормализации до соответствующего уровня по протоколу перед возобновлением введения исследуемых лекарственных средств.

[0306] Определение отклонений ферментов печени в качестве потенциальных нежелательных реакций на тукатиниб не влияет на ожидаемый благоприятный профиль польза–риск тукатиниба, и до настоящего времени соответствует типам и тяжести АЕ, которые можно наблюдать в случае другой противоопухолевой терапии у пациентов с метастазирующим раком молочной железы.

План оценки безопасности для пациентов с метастазами в головном мозге

[0307] Пациенты с метастазами в головном мозге имеют риск развития АЕ по причине наличия очагов в ЦНС, прогрессирования заболевания и токсичности,

потенциально связанной с исследуемым лечением. Иногда лечение метастазов в головном мозге с использованием системной или лучевой терапии ассоциировано с локализованным отеком, считающимся результатом эффекта лечения, а не прогрессирования опухоли. Обнаруживали, что пациент в исследовании ONT-380-005 с известными метастазами в головном мозге имеет отек мозга в области, окружающей известный метастаз в таламусе вскоре после лечения тукатинибом, капецитабином и трастузумабом. Пациент быстро и полностью отвечал на системные кортикостероиды. Неизвестно, были ли симптомы у пациента результатом локального прогрессирования или связанной с лечением токсичности. Аналогично, у пациента, которого лечили тукатинибом и трастузумабом в отдельности наблюдали увеличение ранее облученного очага в ЦНС во время исследуемого лечения. Пациента отправляли на хирургическую резекцию и обнаруживали, что у него нет жизнеспособной опухоли. Считали, что резецированный очаг представляет собой связанный с лечением некроз.

[0308] Для минимизации риска симптоматического отека мозга у пациентов с метастазами в головном мозге в этом исследовании пациенты с метастазами высокого риска, включая пациентов, которым необходима незамедлительная местная терапия, пациентов, у которых есть быстро прогрессирующие очаги, пациентов, которым необходимы кортикостероиды в начале исследования (>2 мг дексаметазона или эквивалента в сутки) для контроля симптомов ЦНС, и пациентов с более крупными неподвергнутыми лечению очагами исключают из испытания. Однако, если эти пациенты пригодны для незамедлительной терапии ЦНС посредством хирургического вмешательства или лучевой терапии, их можно подвергать местной терапии, а затем они могут быть пригодны для испытания. В некоторых условиях пациентов можно подвергать терапии кортикостероидами для неотложного лечения симптоматического локального отека, при условии, что при МРТ головного мозга с контрастом не наблюдают четких доказательств прогрессирования ЦНС. Во всех таких случаях требуется одобрение медицинского наблюдателя.

План оценки безопасности для предотвращения беременности

[0309] По причине потенциального эффекта в отношении развития плода все пациенты в исследовании должны использовать эффективный способ контрацепции, как описано выше, начиная с подписания информированного согласия до достижения 7 месяцев после введения последней дозы исследуемого лекарственного средства или исследовательского лекарственного препарата. Женщины детородного возраста (т.е. женщины, неподвергнутые хирургической стерилизации посредством гистерэктомии, двусторонней сальпингэктомии и/или двусторонней оофорэктомии и не находящиеся в постменопаузе, которую определяют как ≥ 12 месяцев аменореи) должны иметь отрицательный результат теста на беременность перед началом испытания и должны использовать эффективный способ контрацепции во время испытания. Эффективные способы контрацепции включают комбинированную (содержащую эстроген и прогестоген) гормональную контрацепцию, связанную с ингибированием овуляции

(пероральную, внутривлагалищную или трансдермальную); гормональную контрацепцию только с прогестогеном, связанную с ингибированием овуляции (пероральную, инъекционную или имплантируемую); внутриматочное устройство; внутриматочную гормональную систему; двустороннюю закрутку/перевязку маточных труб; вазэктомию у партнера или половое воздержание. Пациенты мужского пола с партнерами детородного возраста должны использовать барьерную контрацепцию.

[0310] Пациентов детородного возраста необходимо подвергать тесту мочи на беременность в день 1 каждого цикла лечения.

Нежелательные явления

Определения

[0311] "Нежелательное явление (АЕ)" определяют как любое неблагоприятное медицинское явление у пациента или пациента–участника клинического исследования, которому вводят фармацевтический препарат, и не обязательно, чтобы оно имело причинно–следственную связь со способами лечения, представленными в настоящем описании.

[0312] Таким образом, АЕ может являться любым неблагоприятным и непреднамеренным признаком (например, отклонение лабораторного показателя), симптомом или заболеванием, временно ассоциированным с использованием лекарственного препарата, считают ли его связанным с лекарственным препаратом или нет (руководство International Conference on Harmonisation (ICH) E2A; Definitions and Standards for Expedited Reporting; 21 CFR 312,32 IND Safety Reporting).

[0313] Приведенные ниже факторы рассматривают при определении того, регистрировать ли, или нет, результаты теста или медицинского состояния в качестве АЕ.

[0314] Любое новое нежелательное медицинское явление или неблагоприятное и непреднамеренное изменение уже существующего состояния, возникающего во время или после лечения с использованием исследуемых лекарственных средств, регистрируют в качестве АЕ.

[0315] Осложнения, возникающие в результате разрешенных протоколом вмешательств (например, инвазивных процедур, таких как биопсия), регистрируют в качестве АЕ.

[0316] Необязательные процедуры или рутинно спланированное лечение не считают АЕ. Однако, неблагоприятное медицинское явление, возникающее во время запланированной необязательной процедуры, регистрируют в качестве АЕ.

[0317] Исходные состояния не считают АЕ, если состояние не ухудшается после введения исследуемого лекарственного средства. Любое изменение, оцениваемое в качестве клинически значимого ухудшения заболевания относительно исходного уровня, необходимо задокументировать как АЕ. Исходные состояния, присутствующие до подписания информированного согласия, регистрируют в качестве медицинского анамнеза.

[0318] Клинически значимые отклонения лабораторных показателей или показателей жизнедеятельности (например, требующие вмешательства, соответствующие критериям серьезного явления, приводящие к прекращению исследования или прерыванию исследуемого лечения или ассоциированные с признаками и симптомами) регистрируют в качестве АЕ. При возможности, отклонения лабораторных показателей, соответствующие определению АЕ, регистрируют в виде клинического диагноза, а не самого аномального значения (например, "анемия" вместо "сниженного количества форменных элементов крови").

[0319] "Серьезное нежелательное явление (SAE)" определяют как АЕ, соответствующее одному из следующих критериев:

Таблица 8. Классификация серьезных нежелательных явлений

Летальные:	АЕ, приводящее к смерти.
Угрожающие жизни:	АЕ вызывает непосредственный риск смерти у пациента. Эта классификация не относится к АЕ, которое гипотетически может привести к смерти, если бы оно было более тяжелым.
Приводящие к госпитализации:	АЕ, в случае которого требуется госпитализация в стационар или которое приводит к пролонгированию существующей госпитализации. Госпитализации для необязательных медицинских или хирургических процедур или лечения, запланированные до подписания информированного согласия на участие в исследовании, или для рутинных осмотров не являются SAE по этому критерию. Поступление в отделения паллиативной помощи или хоспис не считают госпитализацией. Госпитализации или пролонгированные госпитализации для запланированной терапии основного злокачественного новообразования или заболевания, являющегося целевым в исследовании, не нужно регистрировать в качестве SAE.

Приводящие к нетрудоспособности/инвалидизации:	Приводят к существенному и постоянному нарушению способности пациента выполнять повседневную деятельность.
Врожденная аномалия или порок развития:	Неблагоприятный исход у ребенка или плода пациента, подвергнутого воздействию исследуемого лекарственного средства или исследуемой схемы лечения перед зачатием или во время беременности.
Важное медицинское явление:	АЕ не соответствует какому-либо из указанных выше критериев, но может вызывать риск для пациента, и в его случае может потребоваться медицинское или хирургическое вмешательство для профилактики одного из указанных выше исходов.

[0320] Термин "передозировка" определяют как введение количества исследовательского лекарственного препарата, учитываемого на одно введение или совокупно, превышающего максимальную дозу по протоколу.

[0321] Термин "ошибка дозирования" относится к непреднамеренной ошибке в распределении или введении исследовательского лекарственного препарата не по протоколу, описанному в этом примере.

[0322] Термин "неправильное употребление" определяют как любую ситуацию, в которой исследовательский лекарственный препарат умышленно и несоответствующим образом используют не по протоколу.

[0323] Термин "злоупотребление" определяют как постоянное или спорадическое умышленное избыточное употребление исследовательского лекарственного препарата, которому сопутствуют неблагоприятные физические или психологические эффекты.

[0324] При необходимости, информацию, касающуюся передозировок, ошибок дозирования, злоупотребления и неправильного употребления собирают как часть информации о дозировании исследовательского лекарственного препарата и/или как нарушение протокола.

[0325] Любое АЕ, ассоциированное с передозировкой, ошибкой дозирования, неправильным употреблением или злоупотреблением исследуемого лекарственного средства, регистрируют в eCRF АЕ с диагнозом АЕ.

[0326] "Нежелательное явление (АЕ), представляющее особый интерес" может являться любым серьезным или несерьезным АЕ, вызывающим беспокойство с научной или медицинской точки зрения, что определяет спонсор и характерно для программы, в

случае которого целесообразными могут являться непрерывный мониторинг и быстрая связь со спонсором.

[0327] О следующих АЕ, представляющих особый интерес, сообщают спонсору, независимо от нормативных критериев серьезности или причины, в течение 24 часов.

Потенциальное индуцируемое лекарственным средством повреждение печени

[0328] Любой потенциальный случай индуцируемого лекарственным средством повреждения печени, оцениваемого по лабораторным критериям по закону Хая, считают определяемым протоколом явлением, представляющим особый интерес. Следующие отклонения лабораторных показателей определяют потенциальные случаи по закону Хая: повышения АСТ или АЛТ, составляющие >3 ВПН с сопутствующим повышением (в пределах 21 дня от повышений АСТ и/или АЛТ) общего билирубина >2 ВПН, за исключением пациентов с задокументированным синдромом Жильбера.

Асимптоматическая систолическая дисфункция левого желудочка

[0329] В основном, асимптоматические снижения ФВЛЖ не следует регистрировать как АЕ, т.к. данные о ФВЛЖ собирают в eCRF отдельно. Однако, асимптоматическое снижение ФВЛЖ, приводящие к изменению исследуемого лечения или прекращению исследуемого лечения, считают явлением, представляющим особый интерес, и серьезным нежелательным явлением, и о нем необходимо сообщать спонсору.

Отек мозга

[0330] Любое явление отека мозга, которое нельзя четко приписать прогрессированию заболевания, регистрируют как явление, представляющие особый интерес.

[0331] Тяжесть АЕ классифицируют с использованием Общих терминологических критериев нежелательных явлений Национального института онкологии США (NCI CTCAE) версии 4.03. Эти критерии приведены в таблице 12 в конце этого примера.

[0332] Тяжесть и серьезность АЕ оценивают независимо. Тяжесть характеризует интенсивность АЕ. Серьезность служит в качестве руководства для спонсора для определения требований регламентной отчетности (см. определение SAE выше).

[0333] Взаимосвязь АЕ и всех исследуемых лекарственных средств (тукатиниба/плацебо, капецитабина и трастузумаба) оценивают с использованием руководств, приведенных в таблице 9 ниже. В случае АЕ, для которого не определена причинная связь, необходимо последующее наблюдение для ее определения.

Таблица 9. Руководства по определению причинной связи с АЕ

Подозревают ли, что АЕ/SAE вызвано исследовательским продуктом, с учетом фактов, доказательств, научно-обоснованных предположений и клинической оценки?	
Связанные	Временная взаимосвязь АЕ/SAE с введением исследовательского продукта делает причинную взаимосвязь вероятной, а другие лекарственные средства, терапевтические вмешательства или основные заболевания не дают достаточного объяснения АЕ/SAE.

Несвязанные	Временная взаимосвязь АЕ/SAE с введением исследовательского продукта делает причинную взаимосвязь маловероятной, или другие лекарственные средства, терапевтические вмешательства или основные заболевания дают достаточное объяснение АЕ/SAE.
-------------	--

Процедуры выявления и регистрации нежелательных явлений

Выявление нежелательных явлений

[0334] Исследователь оценивает пациентов на возникновение АЕ во время всех запланированных и незапланированных визитов. О возникновении АЕ узнают, задавая не прямые вопросы пациенту во время каждого визита. АЕ также можно определять, когда пациент самостоятельно сообщает о них во время визитов и между ними, или посредством физикального осмотра или других анализов.

[0335] Все АЕ, о которых сообщает пациент, рассматривает исследователь, и их необходимо регистрировать в первичной документации и представленной eCRF АЕ.

Регистрация нежелательных явлений

[0336] Независимо от взаимосвязи с исследуемым лекарственным средством, все серьезные и несерьезные АЕ, возникающие во время определенного протоколом отчетного периода, следует регистрировать в eCRF. SAE, возникающие между датой согласия перед скринингом и подписанием основной формы информированного согласия, можно не документировать, если они не вызваны процедурой в рамках исследования (например, биопсией).

[0337] Следующую информацию оценивают и регистрируют в eCRF для каждого АЕ: описание АЕ (включая даты начала и разрешения), тяжесть (см. определения выше), взаимосвязь с каждым исследуемым лекарственным средством (см. определения выше), исход каждого явления, серьезность (см. определения выше) и предпринятые действия, касающиеся каждого исследуемого лекарственного средства.

Диагностика и признаки или симптомы

[0338] При возможности, исследователь группирует признаки или симптомы, составляющие отдельный диагноз в рамках одного термина явления. Например, кашель, ринит и чихание необходимо вместе сгруппировать как "инфекция верхних дыхательных путей". Группирование симптомов в диагноз осуществляют исключительно тогда, когда каждый составляющий признак или симптом является медицински подтвержденным компонентом диагноза, что очевидно из стандартных медицинских руководств. Если какой-либо аспект признака или симптома не вписывается в классический паттерн диагноза, отдельный симптом регистрируют как отдельное явление.

Прогрессирование основного злокачественного новообразования

[0339] Т.к. прогрессирование основного злокачественного новообразования оценивают как переменную эффективности, ее не регистрируют как АЕ или SAE. Симптоматическое клиническое ухудшение по причине прогрессирования заболевания, определяемое исследователем, также не регистрируют как АЕ или SAE.

[0340] Однако, клинические симптомы прогрессирования можно регистрировать как АЕ или SAE, если симптом нельзя определять, как являющийся результатом исключительно прогрессирования основного злокачественного новообразования, или он не вписывается в ожидаемый паттерн прогрессирования исследуемого заболевания. Кроме того, осложнения прогрессирования основного злокачественного новообразования регистрируют как АЕ или SAE.

Отчетные периоды и последующее наблюдение нежелательных явлений и серьезных нежелательных явлений

[0341] Все АЕ, идентифицированные во время клинического исследования, регистрируют с момента подписания пациентом информированного согласия с помощью визита 30–дневного периода последующего наблюдения (тукатиниб/плацебо, капецитабин или трастузумаб).

[0342] О любом SAE, возникающим после прекращения пациентом исследуемого лечения, рассматриваемого исследователем как связанного с любым исследуемым лекарственным средством, сообщают спонсору.

[0343] Все SAE и АЕ, представляющие особый интерес, отслеживают до разрешения или стабилизации острого явления, даже если пациент прекращает исследуемое лечение до разрешения SAE. Отслеживают несерьезные АЕ на отчетный период, как указано выше.

[0344] Если несерьезное АЕ сохраняется к визиту в рамках 30–дневного периода последующего наблюдения, АЕ регистрируют как продолжающееся.

Процедуры регистрации серьезных нежелательных явлений и явлений, представляющих особый интерес

[0345] Обо всех SAE/EOI, независимо от взаимосвязи с исследуемым лекарственным средством, возникающих после первого введения исследуемого лекарственного средства, необходимо сообщать спонсору в форме SAE/EOI в пределах 24 часов после обнаружения явления. О SAE, возникающих после подписания информированного согласия, но до введения исследуемого лекарственного средства и, возможно, связанных с предусмотренной протоколом процедурой, необходимо сообщать спонсору в пределах 24 часов после обнаружения явления. Любую информацию или информацию при последующем наблюдении, касающуюся ранее сообщенных SAE/EOI, сообщают спонсору в пределах 24 часов после обнаружения новой информации или информации последующего наблюдения.

[0346] В случае исходных отчетов о SAE/EOI доступные подробности случая следует регистрировать в форме SAE/EOI. Они, включают по меньшей мере следующие: номер пациента, термины АЕ (включая серьезные критерии и дату начала), исследуемое лечение и оценку причинной связи.

[0347] Регистрация и документация SAE и EOI описаны в сборнике инструкций к исследованию. Исследователи отвечают за сообщение IRB и/или IEC об этих явлениях в

соответствии с федеральными и местными, принятыми в учреждении правилами и нормативами.

[0348] Новую информацию или информацию последующего наблюдения следует отправлять факсом в Департамент клинической безопасности спонсора. Медицинские проблемы или вопросы, касающиеся безопасности, адресуют медицинскому наблюдателю.

[0349] Указанные ниже факторы рассматривают при регистрации SAE.

[0350] Смерть представляет собой исход явления. Явление, приводящее к смерти, регистрируют и сообщают о нем в форме SAE/EOI и eCRF.

[0351] В случае госпитализаций, хирургических или диагностических процедур, заболевание, приводящее к хирургической или диагностической процедуре, регистрируют как SAE, а не как саму процедуру.

Сообщение спонсором о безопасности регулирующим органам

[0352] Исследователи должны сообщать обо всех SAE спонсору. Спонсор отправляет отчет о безопасности регулирующим органам, IRB и IEC в соответствии с местными требованиями регламентной отчетности. Спонсор демаскирует SAE, оцениваемые как связанные и неожиданные (по IB) для тукатиниба/плацебо, для идентификации исследуемого лечения и сообщает о них в соответствии с местными требованиями регламентной отчетности. Исследователи получают все экстренные отчеты маскированным образом.

Сообщение о беременности

[0353] Случаи беременности регистрируют в течение 6 месяцев после введения последней дозы исследуемого лекарственного средства (тукатиниба, капецитабина или трастузумаба, в зависимости от того, что было последним). Если пациентка или партнерша пациента–мужчины беременеет во время участия в исследовании, уведомляют спонсора. Если участница исследования беременеет во время периода введения лекарственного средства, лечение прекращают.

[0354] Исследователь сообщает спонсору обо всех случаях беременности в пределах 24 часов, включая партнерш пациентов–мужчин. Спонсор запрашивает последующее наблюдение беременности, плода и ребенка.

[0355] Аборт/выкидыш, в результате несчастного случая, по медицинским показаниям или самопроизвольный, регистрируют как SAE. Врожденные отклонения или пороки развития также регистрируют как SAE, как описано выше. Все случаи беременности подвергают мониторингу в течение всего периода; сообщают обо всех перинатальных и неонатальных исходах. За новорожденными следят в течение по меньшей мере 8 недель. О беременности сообщают в Департамент клинической безопасности спонсора с помощью формы отчета о беременности.

Таблица 10. Некоторые сильные ингибиторы и индукторы CYP2C8 и их периоды полувыведения

Лекарственное средство ^{a, b}	Время полувыведения (часы)
--	----------------------------

Сильные ингибиторы	
Гемфиброзил	1–2 часа
Монтелукаст	3–6 часов (вкладыш в упаковку лекарственного средства)
Кверцетин	<2 часов
Пиоглитазон	3–7 часов
Росиглитазон	16–24 часов
Триметоприм	8–10 часов
Сильный индуктор	
Рифампин	3–5 часов
<p>a. FDA. "Drug Development and Drug Interactions: Table of Substrates, Inhibitors and Inducers" (www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/DrugInteractionsLabeling/ucm093664.htm#potency).</p> <p>b. EMA. "Guideline on the investigation of drug interactions" www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/07/WC500129606.pdf</p>	

Таблица 11. Некоторые сильные и умеренные ингибиторы или индукторы CYP3A4 и их периоды полувыведения

Лекарственное средство ^{a, b, c}	Время полувыведения (часы)
Сильные ингибиторы	
Хлорамфеникол	4 часа
Макролидные антибиотики	
Кларитромицин	3–7 часов
Эритромицин	2 часа
Телитромицин	10 часов
Азольные фунгициды	
Итраконазол	21 час после однократной дозы, 64 часа до равновесного состояния
Кетоконазол (системный)	2–8 часов
Вориконазол	В зависимости от дозы
Даназол	24–26 часов
Нефазодон	2–4 часов
Сильные индукторы	
Барбитураты	Переменный
Карбамазепин	25–65 часов

Фенитоин	7–42 часа
Рифампин	3–4 часа
Зверобой	9–43 часа
<p>a. FDA. "Drug Development and Drug Interactions: Table of Substrates, Inhibitors and Inducers" (http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/DrugInteractionsLabeling/ucm093664.htm#potency).</p> <p>b. EMA. "Guideline on the investigation of drug interactions" www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/07/WC500129606.pdf</p> <p>c. Сильные ингибиторы CYP3A определяют как лекарственные средства, повышающие AUC перорального мидазолама или других субстратов CYP3A в ≥ 5 раз. Ритонавир, индинавир, нелфинавир, атазанавир и саквинавир также являются сильными ингибиторами CYP3A3, но их не используют в этом исследовании, т.к. из него исключены пациенты с известным ВИЧ.</p>	

Таблица 12. Шкала оценки тяжести нежелательных явлений (СТСАЕ версии 4.03)

Тяжесть	Степени	Описание
Слабая	1	Асимптоматические или слабые симптомы; только клинические или диагностические наблюдения; вмешательства не показаны
Умеренная	2	Показаны минимальные, местные или неинвазивные вмешательства; ограничена соответствующая возрасту инструментальная повседневная деятельность (ADL). Термин "инструментальная ADL" относится к приготовлению пищи, покупке продуктов питания или одежды, использованию телефона, обращению с деньгами и т.д.
Тяжелая	3	Медицинские значимые, но не угрожающие жизни; показана госпитализация или пролонгирование госпитализации; инвалидизирующие; ограничивающие ADL самообслуживания. Термин "ADL самообслуживания" относится к купанию, одеванию и раздеванию, самостоятельному принятию пищи, использованию туалета, приему лекарственных средств и тому, что пациент не является лежачим больным.

Угрожающая жизни	4	Угрожающие жизни последствия; показано неотложное вмешательство.
Смерть	5	Смерть, связанная с нежелательным явлением.

Таблица 13. Лекарственные средства, общепринято или возможно ассоциированные с риском удлинения интервала QT или пируэтной тахикардии

	Противоинфекционные средства	Антипсихотические средства	Опиоидные анальгетики	Антигистаминные средства
Общепринятая ассоциация	Кларитромицин Эритромицин Хлорохин Пентамидин	Галоперидол Хлорпромазин	Метадон	Терфенадин
Возможная ассоциация	Азитромицин Рокситромицин Телитромицин Моксифлоксацин Амантадин	Респеридон Кветиапин Сертиндол Зипрасидон Литий Клозапин		
	Антидепрессанты	Антиэметики/ лекарственные средства, улучшающие моторику кишечника	Противоопухолевые средства	Антиаритмические средства
Общепринятая ассоциация		Домперидон Цисаприд		Амиодарон Соталол Дизопирамид Дофетилид Прокаинамид Хинидин
Возможная ассоциация	Эсциталопрам Венлафаксин	Ондансетрон Доласетрон Гранисетрон	Тамоксифен Нилотиниб Лапатиниб	

Отраслевая инструкция, E14 Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non–Antiarrhythmic Drugs. U.S. Department of Health and Human Services, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) October 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. 2013 Jul; 76(1): 48–57.

Словарь и термины

5FU	5–фторурацил
ADL	повседневная активность
АЕ	нежелательное явление
АЛТ/СГПТ	аланинаминотрансфераза/ сывороточная глутамат–пируваттрансаминаза
ANC	абсолютное количество нейтрофилов
Антитело против HBc	Антитела против корового антигена вируса гепатита В
Антитело против HCV	антитела против вируса гепатита С
API	активный фармацевтический ингредиент
АЧТВ	активированное частичное тромбопластиновое время
AR	нежелательная реакция
АСТ/СГОТ	аспартатаминотрансфераза/сывороточная глутамат– оксалоацетаттрансаминаза
AUC	площадь под кривой
BID	дважды в сутки
BUN	азот мочевины крови
CBC	клинический анализ крови
CBR	частота клинической эффективности
CHF	застойная сердечная недостаточность
CI	доверительный интервал
C _{max}	максимальная наблюдаемая концентрация
CNS	центральная нервная система
CR	полный ответ
КТ	компьютерная томография
СТСАЕ	Общие терминологические критерии нежелательных явлений

ctDNA	циркулирующая опухолевая ДНК
DCC	Центр координации данных
DDI	лекарственное взаимодействие
DFS	безрецидивная выживаемость
DMC	Комитет мониторинга данных
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
DOR	Длительность ответа
ECG	электрокардиограмма
ЭхоКГ	Эхокардиограмма
ECOG PS	Шкала состояния Eastern Cooperative Oncology Group
eCRF	электронная индивидуальная регистрационная карта
EGFR	рецептор эпидермального фактора роста
EOI	интересующее явление
EU	Европейский Союз
FDA	Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов
FISH	Флуоресцентная гибридизация <i>in situ</i>
GCP	Надлежащая клиническая практика
GI	желудочно–кишечный
HBsAg	поверхностный антиген вируса гепатита В
HC	Министерство здравоохранения Канады
Hct	гематокрит
HER1	рецептор эпидермального фактора роста 1 человека
HER2	рецептор эпидермального фактора роста 2 человека
HER2+	положительный по рецептору эпидермального фактора роста 2 человека
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
HR	отношение рисков
IAR	инфузионная реакция
IB	Брошюра исследователя
ICF	Форма информированного согласия
ICH	Международная конференция по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных средств для человека
IHC	иммуногистохимия
ILD	интерстициальная болезнь легких

MHO	международное нормализованное отношение
IUD	внутриматочное устройство
IV	внутривенный
IRB/IEC	Институтский наблюдательный совет/Независимый этический комитет
IRT	интерактивная технология связи
ITT	пациенты с назначенным лечением
кг	килограмм
LDH	лактатдегидрогеназа
LFT	показатель функции печени
LMD	лептоменингеальное заболевание
ФВЛЖ	фракция выброса левого желудочка
MedDRA	Медицинский словарь терминологии регуляторной деятельности
мг	миллиграмм
мл	миллилитр
мм	миллиметр
MPT	магнитно–резонансная томография
мРНК	матричная рибонуклеиновая кислота
MTD	максимальная переносимая доза
MUGA	многопроекционное радиоизотопное сканирование
NCI	Национальный институт онкологии США
ORR	частота объективных ответов
OS	общая выживаемость
PD	прогрессирующее заболевание
ПЭТ	позитронно–эмиссионная томография
PFS	выживаемость без прогрессирования
P-gp	P–гликопротеин
PIС	порошок в капсуле
PK	фармакокинетика
PO	пероральное введение
PPE	ладонно–подошвенная эритродизестезия
PR	частичный ответ
PT	протромбиновое время
PVP–VA	поливинилпирролидин–винилацетат сополимер
QTc	корректированный интервал QT

RANO–BM	Оценка ответа в нейроонкологии – Метастазы в головном мозге
RD	рекомендуемая доза
RECIST	Критериев оценки ответа солидных опухолей
PHK	рибонуклеиновая кислота
RP2D	рекомендуемая доза фазы 2
SAE	серьезное нежелательное явление
SAP	план статистического анализа
SD	стабильное заболевание
SOC	системно–органный класс
SRS	стереотаксическая радиохирurgia
SUSAR	предполагаемая непредвиденная серьезная нежелательная реакция
T–DM1	адо–трастузумаб эмтанзин или трастузумаб эмтанзин
TEAE	возникшее во время лечения нежелательное явление
TKI	ингибитор тирозинкиназы
UGT1A1	УДФ–глюкуронозилтрансфераза 1A1
ВПН	верхний предел нормы
WBRT	лучевая терапия всего головного мозга

Ссылки

1. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [интернет]. International Agency for Research on Cancer. 2010 [процитировано 6 июня 2013 года]. Доступно на globocan.iarc.fr.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.

6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. (Лапатиниб) Т. [вкладыш в упаковку]: Novartis; 2015 [процитировано в 2015 году]. Доступно на www.gsksource.com/pharma/content/dam/GlaxoSmithKline/US/en/Prescribing_Information/Tykerb/pdf/TYKERB-PI-PIL.PDF.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. Nahta R, Esteva FJ. HER2 therapy: molecular mechanisms of trastuzumab resistance. *Breast cancer research: BCR*. 2006;8(6):215.
16. 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.
17. 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.
18. 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.

19. Network NCC. NCCN Guidelines® & Clinical Resources 2013 [процитировано 15 августа 2013 года]. Доступно на www.nccn.org.

20. 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.

21. 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.

22. 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.

23. 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.

24. 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.

25. 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.

[0356] Следует понимать, что примеры и варианты осуществления, представленные в настоящем описании, приведены исключительно в иллюстративных целях, и что различные модификации или изменения изобретения будут очевидны специалистам в этой области и входят в сущность и содержание настоящей заявки и объем формулы изобретения. Все публикации, патенты, патентные заявки и регистрационные номера последовательностей, процитированные в настоящем описании, включены в него, таким образом, в качестве ссылки в полном объеме для всех целей.

Формула изобретения

1. Способ лечения HER2-положительного злокачественного новообразования у индивидуума, включающий введение тукатиниба и трастузумаба индивидууму, где:
тукатиниб вводят в количестве приблизительно 300 мг дважды в сутки; и
трастузумаб вводят в количестве приблизительно от 6 мг до 8 мг на кг массы тела индивидуума раз в три недели;
где HER2-положительное злокачественное новообразование выбирают из группы, состоящей из: колоректального рака, рака желудка, рака легких, рак желчных протоков и рака пищевода.
2. Способ по п. 1, где тукатиниб вводят перорально.
3. Способ по п. 1, где трастузумаб вводят перорально.
4. Способ по п. 1, где трастузумаб вводят подкожно.
5. Способ по п. 1, где HER2-положительное злокачественное новообразование представляет собой рак легких.
6. Способ по п. 1, где HER2-положительное злокачественное новообразование представляет собой рак легких, и рак легких представляет собой немелкоклеточный рак легких.
7. Способ по п. 1, где HER2-положительное злокачественное новообразование представляет собой рак желчных протоков.
8. Способ по п. 1, где HER2-положительное злокачественное новообразование представляет собой рак желчных протоков, и рак желчных протоков представляет собой холангиокарциному.

9. Способ по п. 1, где HER2- положительное злокачественное новообразование представляет собой колоректальный рак.
10. Способ по п. 1, где HER2- положительное злокачественное новообразование представляет собой рак желудка.
11. Способ по п. 1, где HER2- положительное злокачественное новообразование представляет собой рак пищевода.
12. Способ по п. 1, где индивидуум ранее подвергался лечению трастузумабом, пертузумабом и Т-DM1.
13. Способ по п. 1, где HER2- положительное злокачественное новообразование содержит клетку, имеющую генотип экзона 2 *KRAS* дикого типа, генотип *NRAS* дикого типа или генотип *BRAF* дикого типа.
14. Способ по п. 1, где индивидуум имеет HER2- положительное злокачественное новообразование, рецидивирующее после стандарта лечения или рефрактерное к стандарту лечения.
15. Способ по п. 1, где лечение индивидуума приводит к индексу ингибирования роста опухоли (TGI) по меньшей мере приблизительно 85%.
16. Способ по п. 1, где лечение индивидуума приводит к индексу TGI, превышающему индекс TGI, наблюдаемый при использовании антитела против HER2 или тукатиниба в отдельности.
17. Способ по п. 1, где у индивидуума наблюдают одно или более нежелательных явлений и вводят ему дополнительное терапевтическое средство для устранения или снижения тяжести одного или более нежелательных явлений.

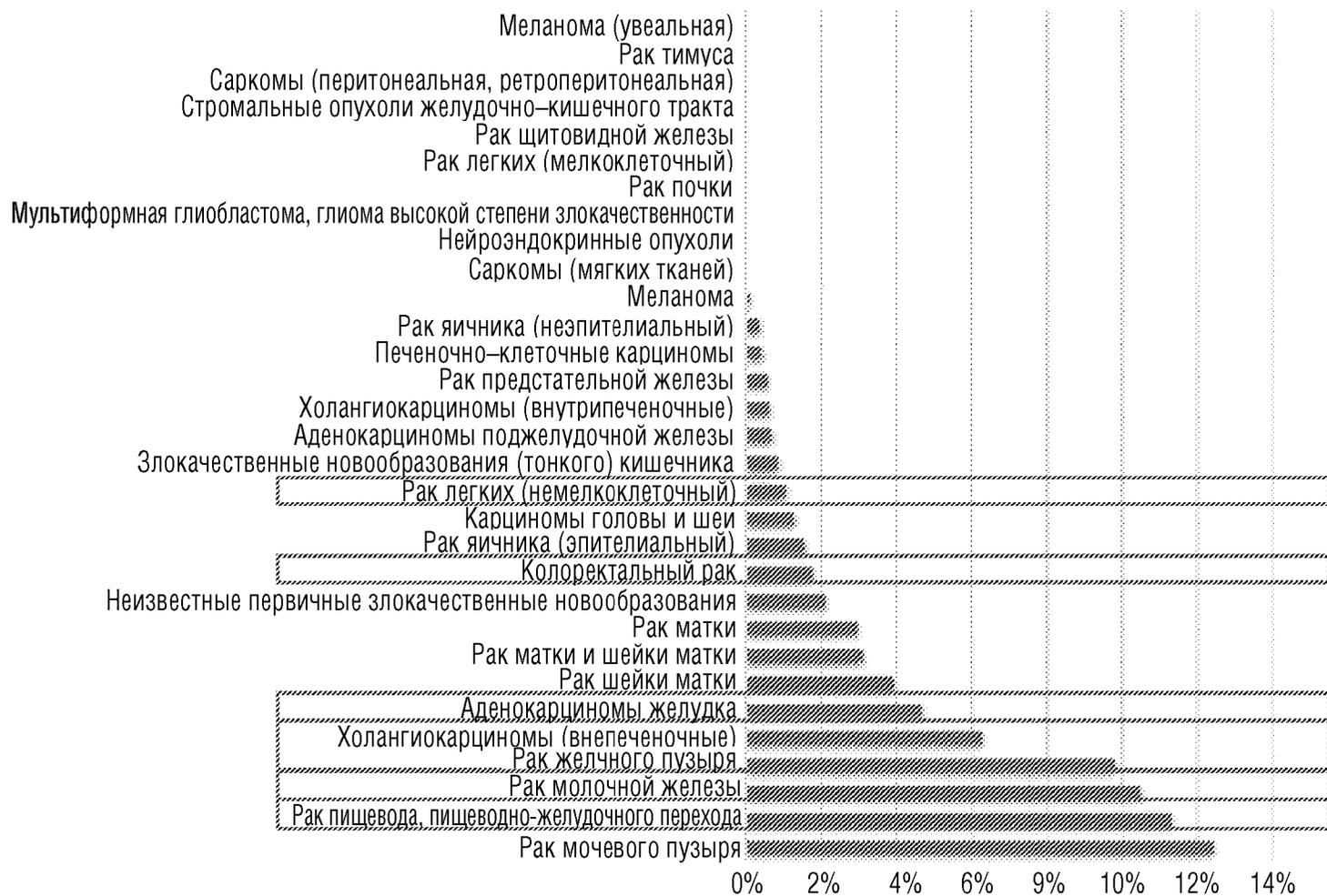
First Named Inventor : Scott Peterson
Application No. : 18/139,653
Filed : April 26, 2023
Page : 3 of 3

Attorney Docket No.: 49223-0023003 / 0018-
00113US.

18. Способ по п. 1, где индивидуум имеет риск развития одного или более нежелательных явлений, и ему вводят дополнительное терапевтическое средство для профилактики или снижения тяжести одного или более нежелательных явлений.

19. Способ по п. 1, где индивидуум является человеком.

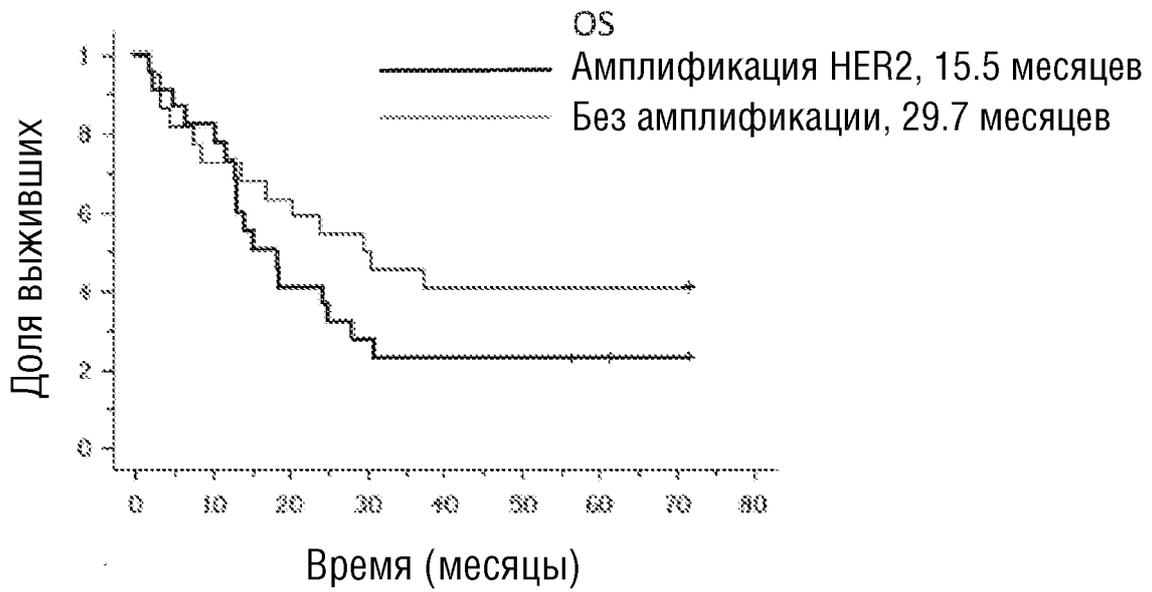
ФИГ.1



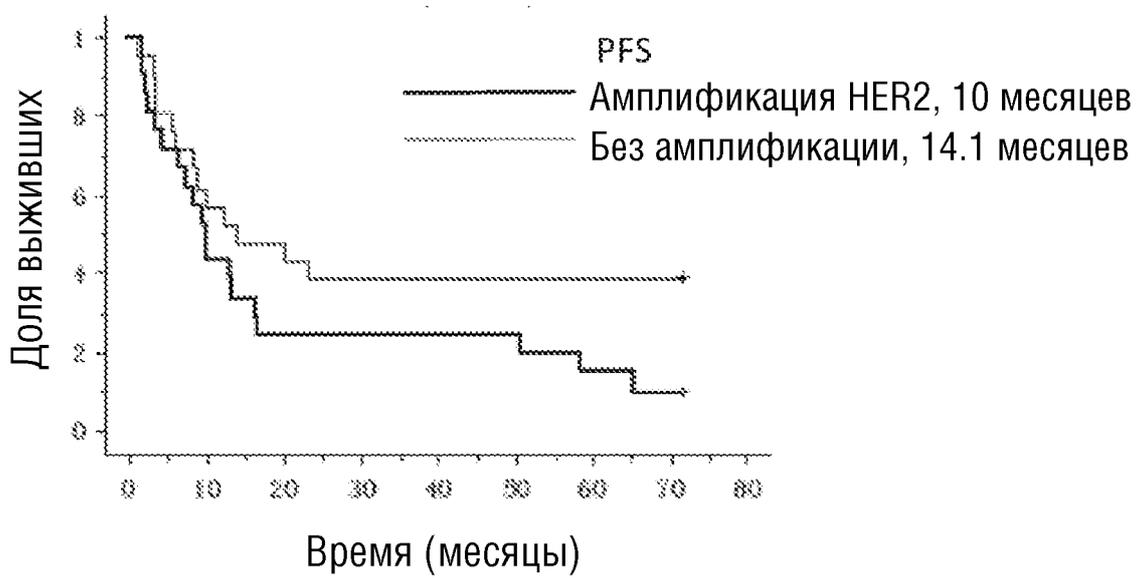
Испытания тукатиниба, спонсируемые исследователем

Одобрены способы направленной против HER2 терапии (например, трастузумаб)

ФИГ.2А

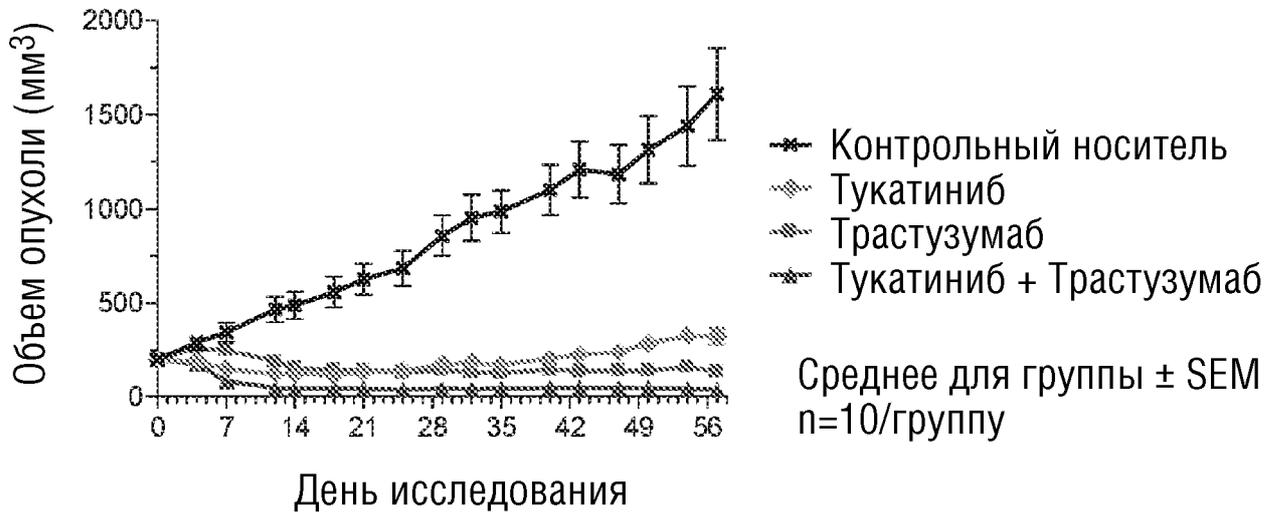


ФИГ.2В



ФИГ.3А

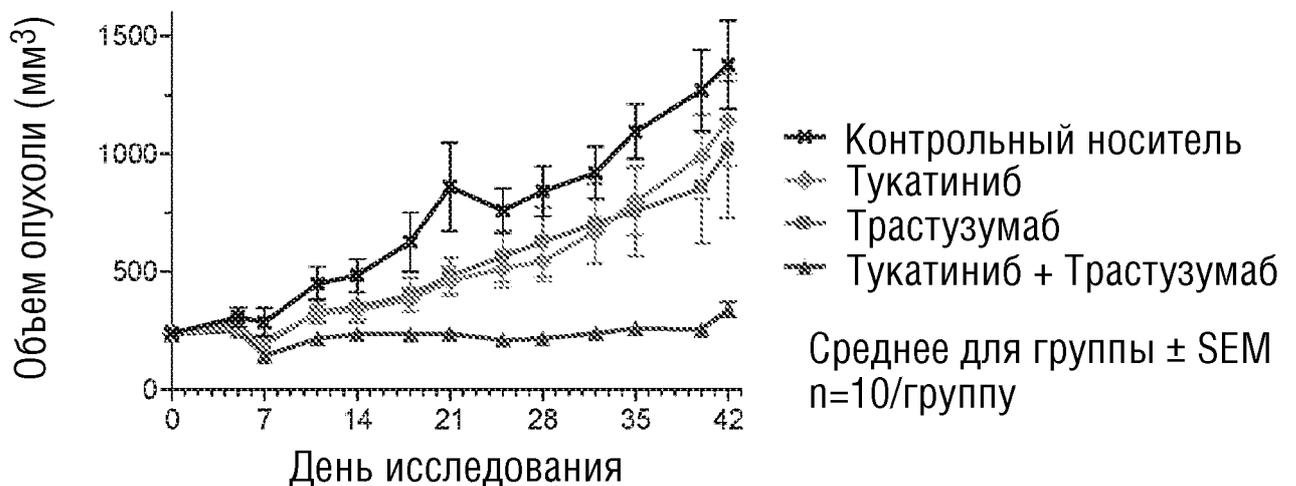
Эффективность тукатиниба и трастузумаба в PDX CRC CTG-0121
Средний объем опухоли в группе



% TGI в день исследования 29:
Тукатиниб 104%
Трастузумаб 109%
Тукатиниб + Трастузумаб 124%

ФИГ.3В

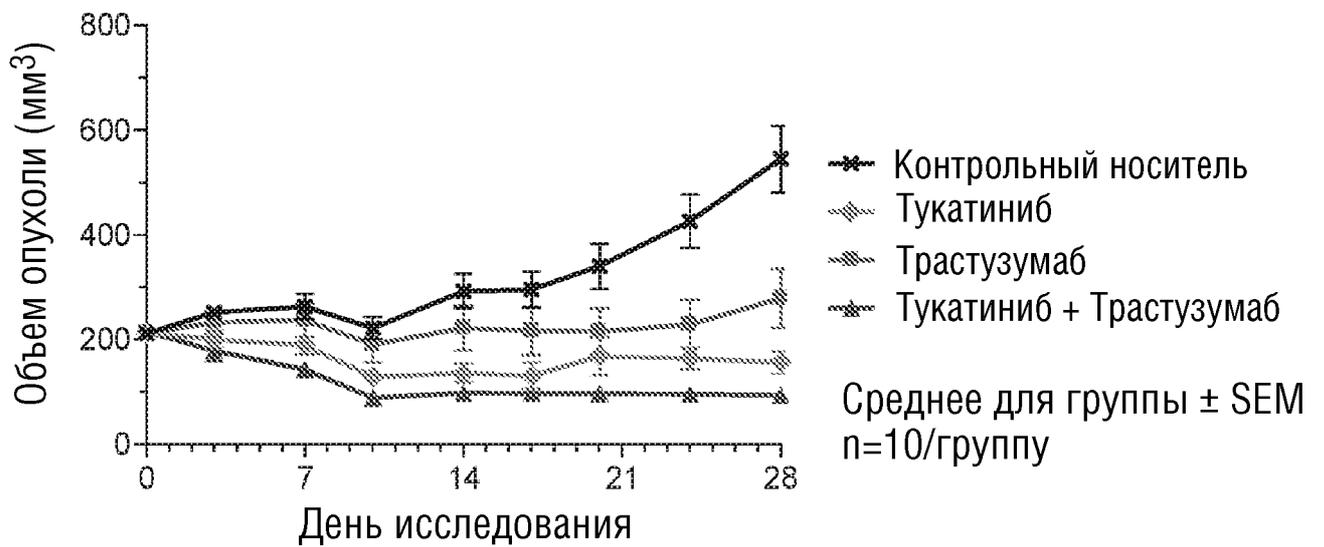
Эффективность тукатиниба и трастузумаба в PDX CRC CTG-0784
Средний объем опухоли в группе



% TGI в день исследования 29:
Тукатиниб 50%
Трастузумаб 36%
Тукатиниб + Трастузумаб 103%

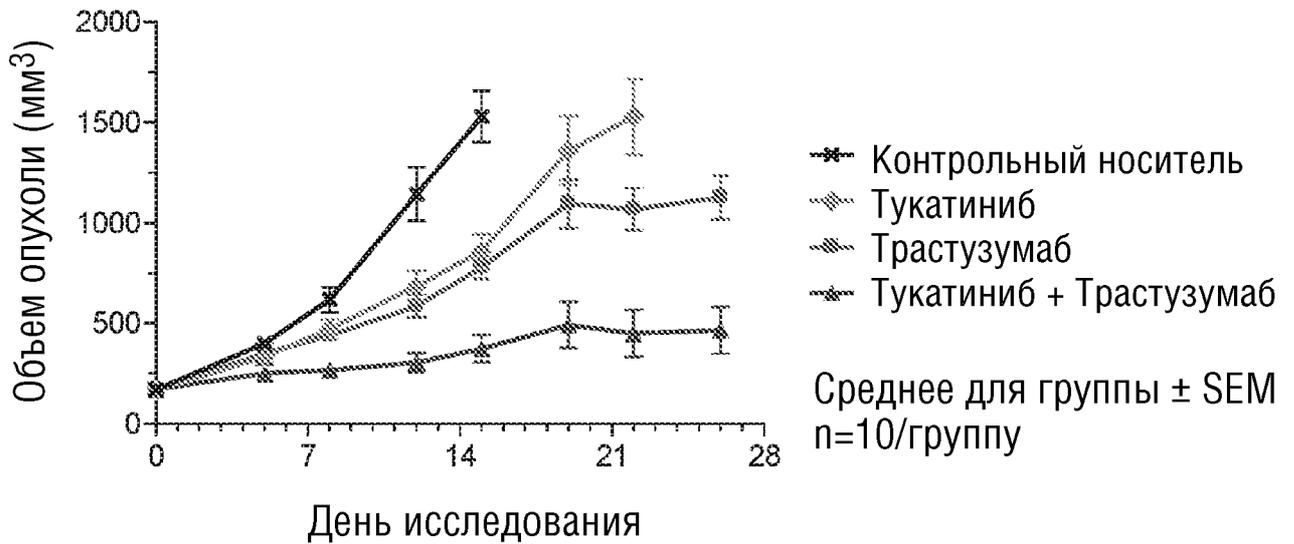
ФИГ.3С

Эффективность тукатиниба и трастузумаба в PDX CRC CTG-0383
Средний объем опухоли в группе



ФИГ.4А

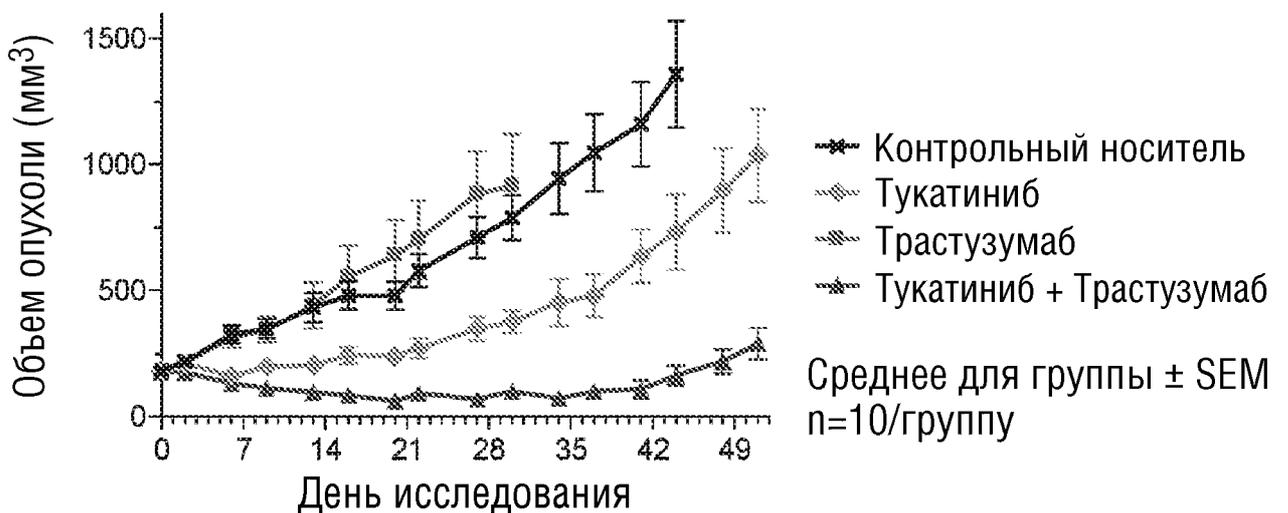
Эффективность тукатиниба и трастузумаба в PDX рака пищевода CTG-0137
Средний объем опухоли в группе



% TGI в день исследования 15:
Тукатиниб 49%
Трастузумаб 55%
Тукатиниб + Трастузумаб 85%

ФИГ.4В

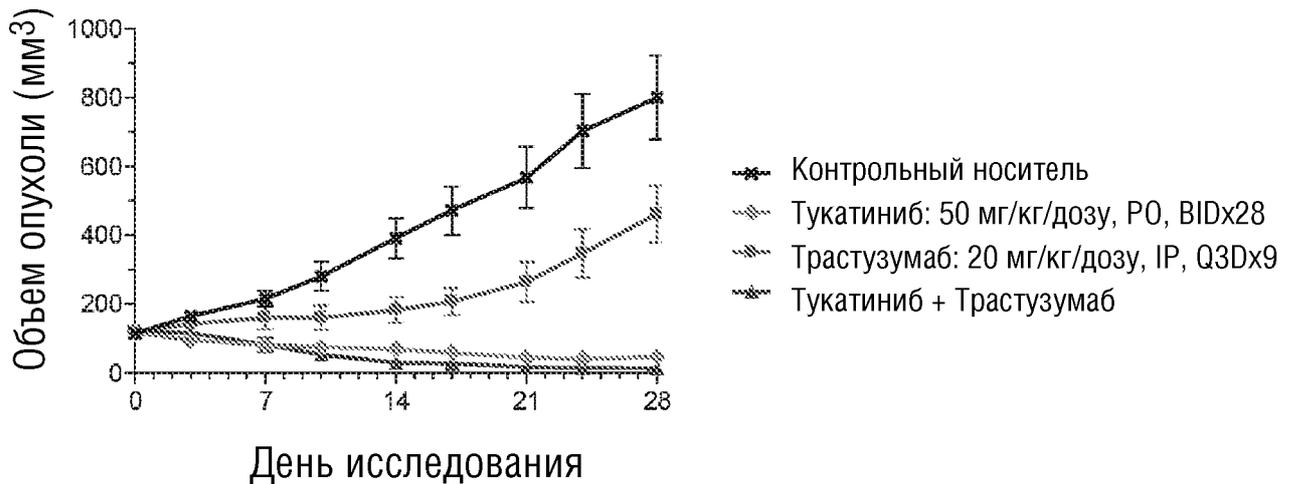
Эффективность тукатиниба и трастузумаба в PDX рака пищевода CTG-0138
Средний объем опухоли в группе



ФИГ.5А

Эффект тукатиниба и трастузумаба в отношении роста опухоли
в PDX рака желудка GXA 3038

Средний объем опухоли в группе (n=10) ± SD



ФИГ.5В

Эффект тукатиниба и трастузумаба в отношении роста опухоли
в PDX рака желудка GXA 3039

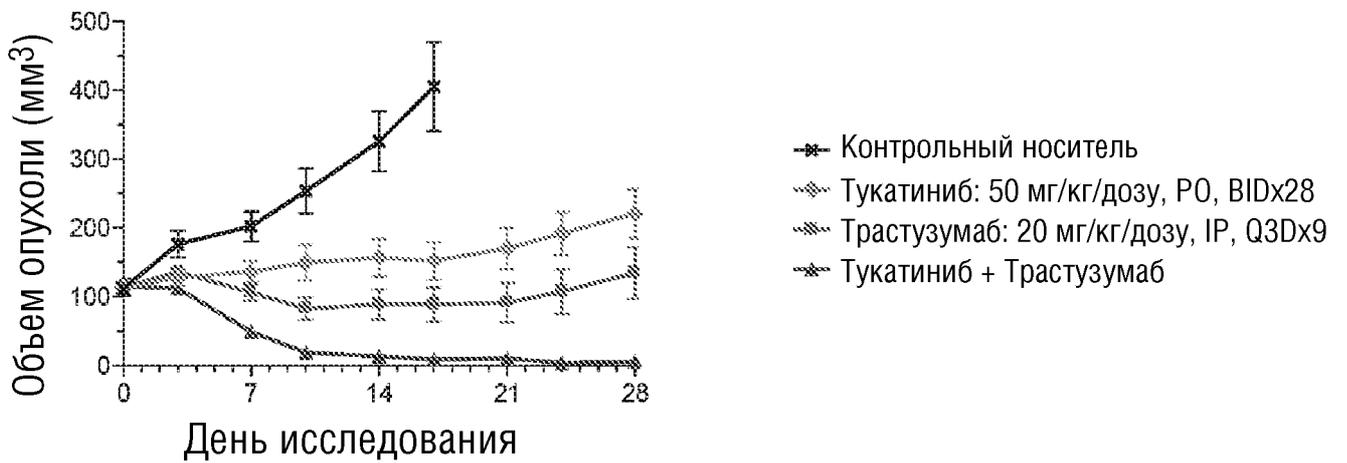
Средний объем опухоли в группе (n=7) ± SD



ФИГ.5С

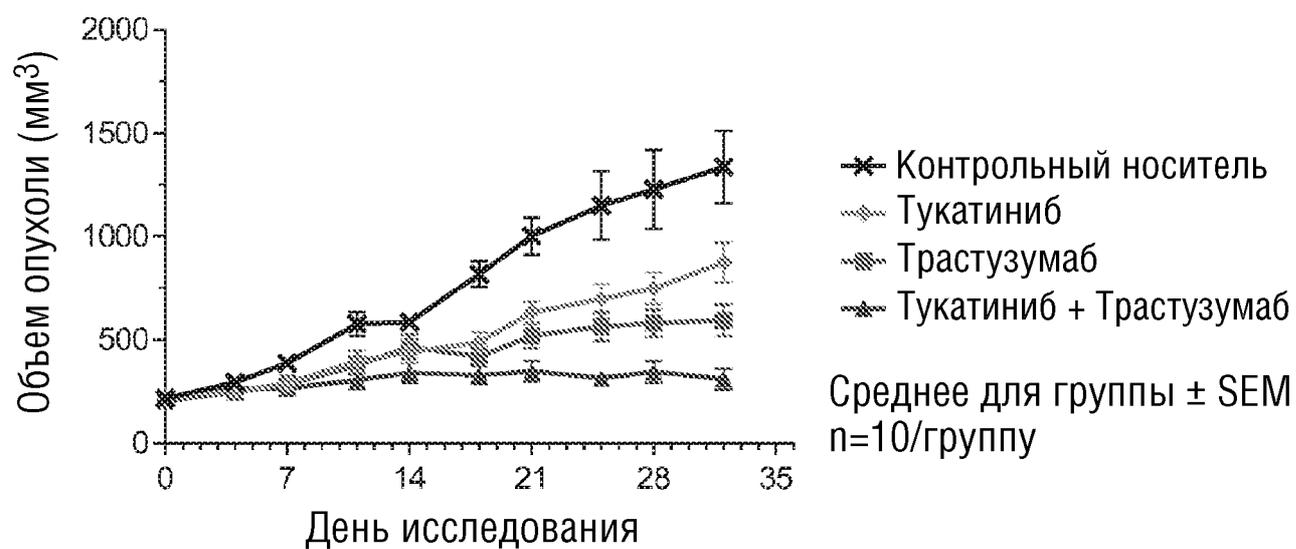
Противоопухолевый эффект тукатиниба и трастузумаба
в PDX рака желудка GXA 3054

Средний объем опухоли в группе (n=10) \pm SD



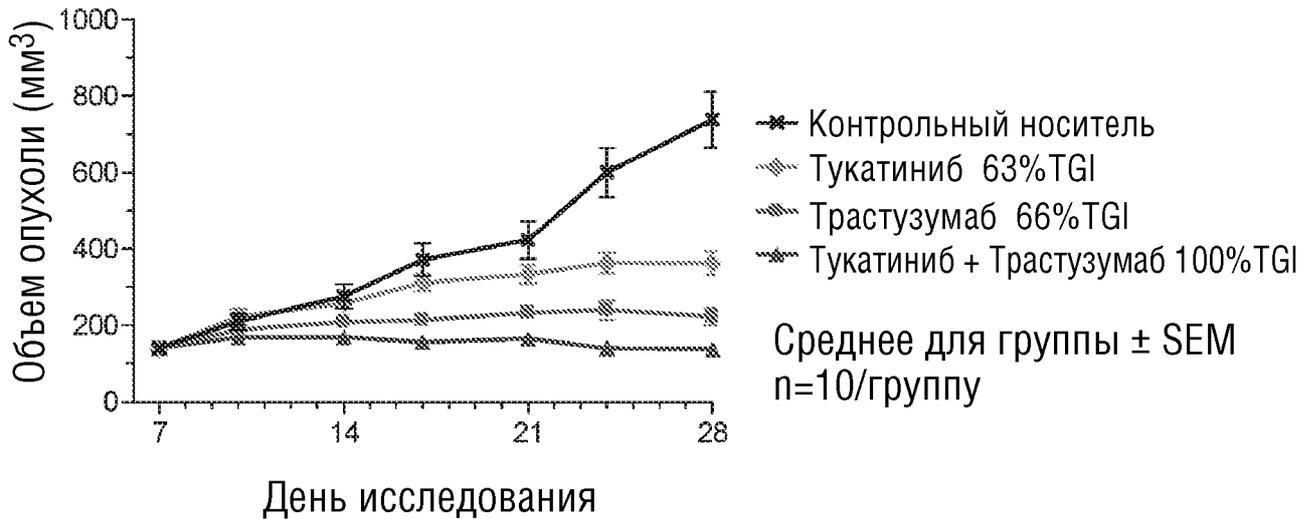
ФИГ.6

Эффективность тукатиниба и трастузумаба
в PDX холангиокарциномы CTG-0927
Средний объем опухоли в группе



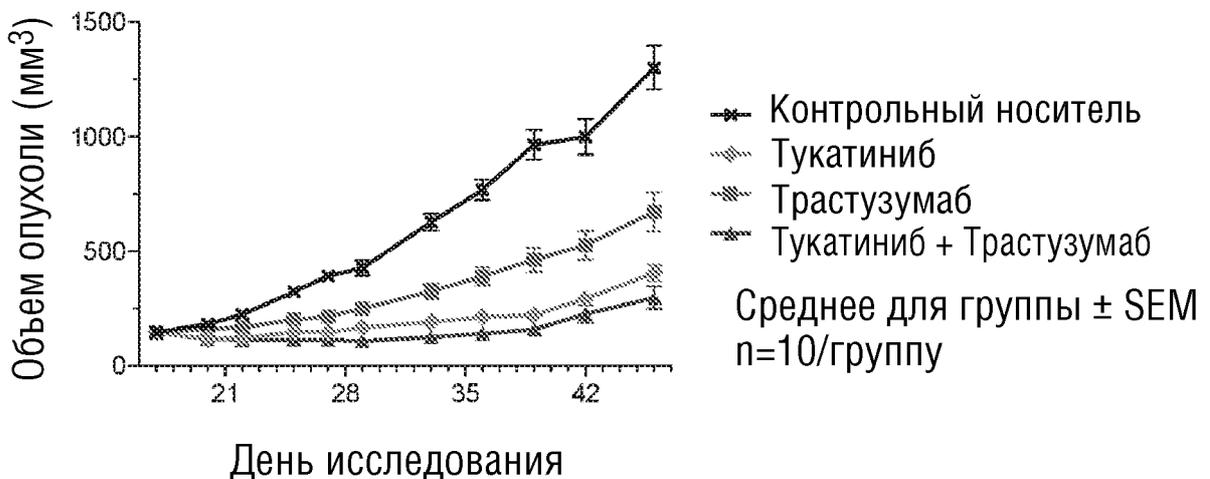
ФИГ.7А

Эффективность тукатиниба и трастузумаба
в модели ксенотрансплантата HER2+ NSCLC Calu-3
Средний объем опухоли в группе



ФИГ.7В

Эффективность тукатиниба и трастузумаба
в модели ксенотрансплантата HER2+ NSCLC NCI-H2170
Средний объем опухоли в группе



% TGI в день исследования 39:
Тукатиниб 90%
Трастузумаб 61%
Тукатиниб + Трастузумаб 98%