

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202191165** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.09.21

(51) Int. Cl. **A61K 31/137** (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2019.11.26

(54) ЭЛАЦЕСТРАНТ В КОМБИНАЦИИ С АБЕМАЦИКЛИБОМ У ЖЕНЩИН С РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

(31) 62/773,960

(72) Изобретатель:
Арагам Нина К., Моррис Чарльз (US)

(32) 2018.11.30

(33) US

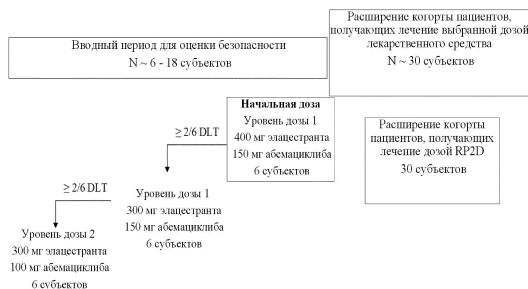
(86) PCT/US2019/063239

(74) Представитель:
**Гизатуллин Ш.Ф., Угрюмов В.М.,
Гизатуллина Е.М., Строкова О.В.,
Костюшенкова М.Ю., Парамонова
К.В., Джермакян Р.В. (RU)**

(87) WO 2020/112765 2020.06.04

(71) Заявитель:
**РАДИУС ФАРМАСЬЮТИКАЛС,
ИНК. (US)**

(57) Изобретение относится к способам лечения рака молочной железы у пациента, предусматривающим введение пациенту терапевтической комбинации, содержащей элацестрант или его фармацевтически приемлемую соль и абемациклиб или его фармацевтически приемлемую соль. Изобретение также относится к способам лечения рака молочной железы у пациента, которые обеспечивают более длительное время выживаемости без прогрессирования заболевания по сравнению с другими видами лечения.



A1

202191165

202191165

A1

ЭЛАЦЕСТРАНТ В КОМБИНАЦИИ С АБЕМАЦИКЛИБОМ У ЖЕНЩИН С РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ОПИСАНИЕ

Ссылка на родственные заявки

[0001] Согласно настоящей заявке испрашивается приоритет в соответствии с 35 U.S.C. § 119(e) согласно предварительной заявке на выдачу патента США № 62/773960, поданной 30 ноября 2018 г. Полное содержание вышеупомянутой заявки полностью включено в настоящее описание посредством ссылки, включая в себя графические материалы.

Область техники, к которой относится настоящее изобретение

[0002] Настоящее раскрытие относится к способам лечения рака молочной железы у пациента, предусматривающим введение пациенту терапевтической комбинации, содержащей элацестрант или его фармацевтически приемлемую соль и абемациклиб или его фармацевтически приемлемую соль. Настоящее раскрытие также относится к способам лечения рака молочной железы у пациента, которые обеспечивают более длительное время выживаемости без прогрессирования заболевания по сравнению с другими видами лечения.

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

[0003] Устойчивость к эндокринной терапии является сложным аспектом в ведении пациентов с раком молочной железы, положительным по рецепторам эстрогена (ER+). Недавние исследования показали, что приобретенная устойчивость может развиваться после лечения ингибиторами ароматазы за счет появления мутаций в гене рецептора эстрогена 1 (ESR1). Другим механизмом, связанным с *de novo* и приобретенной устойчивостью, является адаптивная положительная регуляция параллельных сигнальных путей факторов роста, а также перекрестные помехи между этими путями, включая в себя те, которые стимулируют экспрессию циклина D1 и активацию циклинзависимой киназы 4 (CDK4) и CDK6 (CDK4/6).

[0004] Стратегии, разработанные для нарушения этих механизмов, включают в себя комбинирование ингибиторов пути CDK4/6 с видами эндокринной терапии. Синергические эффекты наблюдались, когда такие виды комбинированной терапии оценивали в доклинических исследованиях с использованием

линий клеток рака молочной железы, не подвергавшихся эндокринному лечению, и устойчивых к эндокринному лечению. Кроме того, в клиническом испытании MONARCH-2 комбинация абемациклиба (ингибитор CDK4/6; Verzenio®, Eli Lilly and Company) и фулвестранта (единственный одобренный селективный «разрушитель» ER [SERD]; Faslodex®, AstraZeneca) продемонстрировала улучшенную выживаемость без прогрессирования заболевания (PFS) по сравнению с фулвестрантом отдельно у пациентов с ER+, метастатическим раком молочной железы, отрицательным по рецептору эпидермального фактора роста 2 (HER2-).

[0005] Элацестрант (RAD1901) представляет собой новый пероральный биодоступный SERD. Доклинические данные продемонстрировали, что элацестрант в качестве единственного средства и в комбинации с ингибитором CDK4/6 эффективен в ингибировании роста опухоли на моделях рака молочной железы ER+ как с ESR1 дикого типа, так и с мутантным ESR1. Монотерапия элацестрантом продемонстрировала противоопухолевую активность на моделях ксенотрансплантата ER+ рака молочной железы, полученных от пациентов, включая в себя тех, которые были нечувствительны к фулвестранту, являлись эстроген-независимыми и/или несущими мутации гена ESR1. В многочисленных моделях ксенотрансплантата ER+ рака молочной железы комбинация элацестранта с ингибитором CDK4/6 показала противоопухолевую активность, которая была выше, чем наблюдаемая с любым лекарственным средством отдельно.

Краткое описание фигур

[0006] Фиг.1 представляет собой схематическую диаграмму дизайна исследования, раскрытого в настоящем документе.

Краткое раскрытие настоящего изобретения

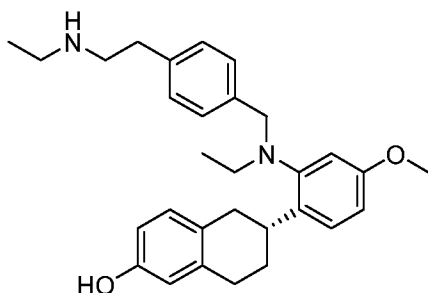
[0007] Согласно одному аспекту настоящее изобретение относится к способу лечения рака молочной железы у пациента, предусматривающему введение пациенту терапевтической комбинации, содержащей элацестрант или его фармацевтически приемлемую соль и абемациклиб или его фармацевтически приемлемую соль.

[0008] Согласно одному варианту осуществления этого аспекта у пациента наблюдается большее время выживаемости без прогрессирования заболевания по сравнению с пациентом, которому вводили комбинацию летрозолола и абемациклиба, комбинацию анастрозолола и абемациклиба или комбинацию фулвестранта и абемациклиба.

[0009] Согласно другому варианту осуществления этого аспекта у пациента наблюдается большее время выживаемости без прогрессирования заболевания по сравнению с пациентом, которому вводили абемациклиб в качестве монотерапии.

Подробное раскрытие настоящего изобретения

[0010] Используемый в настоящем документе RAD1901 или «элацестрант» характеризуется следующей структурой:

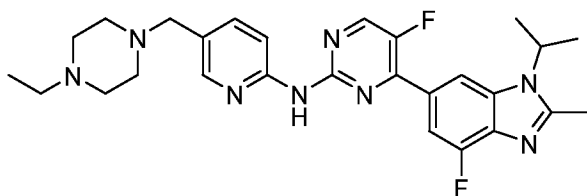


RAD1901

включая в себя его соли, сольваты (например, гидрат) и пролекарственные средства.

[0011] Согласно некоторым вариантам осуществления, описанным в настоящем документе, RAD1901 вводят в виде бис-гидрохлоридной ($\cdot 2\text{HCl}$) соли.

[0012] Используемый в настоящем документе «абемациклиб» характеризуется следующей структурой:



Абемациклиб

включая в себя его соли, сольваты (например, гидрат) и пролекарственные средства.

[0013] Определения

[0014] В настоящем документе применяются следующие определения, если не указано иное.

[0015] Используемые в настоящем документе термины «RAD1901» и «элацестрант» относятся к одному и тому же химическому соединению и используются взаимозаменяемо.

[0016] Используемый в настоящем документе термин «ингибирование роста» ER α -положительной опухоли может относиться к замедлению скорости роста опухоли или полной остановке роста опухоли.

[0017] Используемый в настоящем документе термин «регресс опухоли» или «регресс» ER α -положительной опухоли может относиться к уменьшению максимального размера опухоли. Согласно некоторым вариантам осуществления введение комбинации, как описано в настоящем документе, или их сольватов (например, гидрата) или солей может привести к уменьшению размера опухоли по сравнению с исходным уровнем (т.е. размером до начала лечения) или даже к уничтожению или частичному уничтожению опухоли. Соответственно, согласно некоторым вариантам осуществления способы регресса опухоли, представленные в настоящем документе, могут быть альтернативно охарактеризованы как способы снижения размера опухоли по сравнению с исходным уровнем.

[0018] Используемый в настоящем документе термин «опухоль» означает злокачественную опухоль и используется как синоним термина «рак».

[0019] Используемый в настоящем документе термин «рецептор эстрогена альфа» или «ER α » относится к полипептиду, содержащему, состоящему из или состоящему по существу из аминокислотной последовательности ER α дикого типа, которая кодируется геном ESR1.

[0020] Опухоль, которая является «положительной в отношении рецептора эстрогена альфа», «ER α -положительной», «ER $^{+}$ » или «ER α^{+} » в контексте настоящего описания относится к опухоли, в которой одна или несколько клеток экспрессируют по меньшей мере одну изоформу ER α .

[0021] Варианты осуществления

[0022] Согласно одному аспекту настоящее изобретение относится к способу лечения рака молочной железы у пациента, предусматривающему введение пациенту терапевтической комбинации, содержащей элацестрант или его фармацевтически приемлемую соль и абемациклиб или его фармацевтически приемлемую соль.

[0023] Согласно одному варианту осуществления пациент представляет собой женщин в постменопаузе.

[0024] Согласно другому варианту осуществления пациент не получил предшествующую терапию с помощью ингибитора CDK4/6 или SERD.

[0025] Согласно другому варианту осуществления рак молочной железы у пациента прогрессировал на предшествующей эндокринной терапии.

[0026] Согласно другому варианту осуществления рак молочной железы у пациента представляет собой ER+ рак молочной железы.

[0027] Способ по п. 5, при котором рак молочной железы у пациента представляет собой HER2- рак молочной железы.

[0028] Согласно другому варианту осуществления рак молочной железы у пациента представляет собой распространенный или метастатический рак молочной железы.

[0029] Согласно одному варианту осуществления элацестрант вводят пациенту в дозе, составляющей 200-500 мг/день.

[0030] Согласно дополнительному варианту осуществления элацестрант вводят пациенту в дозе, составляющей 250-450 мг/день.

[0031] Согласно дополнительному варианту осуществления элацестрант вводят пациенту в дозе, составляющей приблизительно 300 мг/день.

[0032] Согласно дополнительному варианту осуществления элацестрант вводят пациенту в дозе, составляющей приблизительно 300 мг/день, за одно введение в день.

[0033] Согласно другому дополнительному варианту осуществления элацестрант вводят пациенту в дозе, составляющей приблизительно 400 мг/день.

[0034] Согласно дополнительному варианту осуществления элацестрант вводят пациенту в дозе, составляющей приблизительно 400 мг/день, за одно введение в день.

[0035] Согласно одному варианту осуществления абемациклиб вводят пациенту в дозе, составляющей 150-400 мг/день.

[0036] Согласно дополнительному варианту осуществления абемациклиб вводят пациенту в дозе, составляющей приблизительно 200 мг/день.

[0037] Согласно дополнительному варианту осуществления абемациклиб вводят пациенту в дозе, составляющей приблизительно 200 мг/день, за два введения в день.

[0038] Согласно другому дополнительному варианту осуществления абемациклиб вводят пациенту в дозе, составляющей приблизительно 100 мг два раза в день.

[0039] Согласно одному варианту осуществления абемациклиб вводят пациенту в дозе, составляющей приблизительно 300 мг/день.

[0040] Согласно дополнительному варианту осуществления абемациклиб вводят пациенту в дозе, составляющей приблизительно 300 мг/день, за два введения в день.

[0041] Согласно дополнительному варианту осуществления абемациклиб вводят пациенту в дозе, составляющей приблизительно 150 мг два раза в день.

[0042] Согласно одному варианту осуществления элацестрант вводят пациенту в дозе, составляющей приблизительно 400 мг/день, и абемациклиб вводят пациенту в дозе, составляющей приблизительно 300 мг/день.

[0043] Согласно дополнительному варианту осуществления абемациклиб вводят пациенту в дозе, составляющей 150 мг два раза в день.

[0044] Согласно другому варианту осуществления элацестрант вводят пациенту в дозе, составляющей приблизительно 300 мг/день, и абемациклиб вводят пациенту в дозе, составляющей приблизительно 300 мг/день.

[0045] Согласно дополнительному варианту осуществления абемациклиб вводят пациенту в дозе, составляющей 150 мг два раза в день.

[0046] Согласно другому варианту осуществления элацестрант вводят пациенту в дозе, составляющей приблизительно 300 мг/день, и абемациклиб вводят пациенту в дозе, составляющей приблизительно 200 мг/день.

[0047] Согласно дополнительному варианту осуществления абемациклиб вводят пациенту в дозе, составляющей 100 мг два раза в день.

[0048] Согласно одному варианту осуществления элацестрант вводят пациенту в дозе, которая является максимально переносимой дозой для пациента.

[0049] Согласно одному варианту осуществления абемациклиб вводят пациенту в дозе, которая является максимально переносимой дозой для пациента.

[0050] Согласно одному варианту осуществления этого аспекта у пациента наблюдается большее время выживаемости без прогрессирования заболевания по сравнению с пациентом, которому вводили комбинацию летрозол и абемациклиба, комбинацию анастрозола и абемациклиба или комбинацию фулвестранта и абемациклиба.

[0051] Согласно дополнительному варианту осуществления рак молочной железы представляет собой ER+/HER2- распространенный или метастатический рак молочной железы, и пациент испытывал прогрессирование заболевания на предшествующей адъювантной или метастатический эндокринной терапии или после нее, и не получил предшествующее лечение с помощью ингибитора CDK4/6 или SERD.

[0052] Согласно одному варианту осуществления пациент, которому вводили комбинацию летрозол и абемациклиба, вводили 2,5 мг летрозол один раз в день и 125 мг абемациклиба два раза в день.

[0053] Согласно другому варианту осуществления пациент, которому вводили комбинацию анастрозола и абемациклиба, вводили 1 мг анастрозола один раз в день и 125 мг абемациклиба два раза в день.

[0054] Согласно другому варианту осуществления пациент, которому вводили комбинацию фулвестранта и абемациклиба, вводили инъекцию 500 мг фулвестранта в виде двух 5 мл инъекций внутримышечно в ягодицы (ягодичная область), со скоростью, составляющей 1-2 минуты на инъекцию, одну в каждую ягодицу, в дни 1, 15 и 29 и затем один раз в месяц, и 125 мг абемациклиба два раза в день.

[0055] Согласно другому варианту осуществления у пациента наблюдается большее время выживаемости без прогрессирования заболевания по сравнению с пациентом, которому вводили комбинацию летрозолола и абемациклиба, и причем рак молочной железы представляет собой ER+/HER2- распространенный или метастатический рак молочной железы, и пациент не получил предшествующую системную противораковую терапию по поводу своего распространенного/метастатического заболевания, и не получил предшествующее лечение с помощью ингибитора CDK4/6 или SERD.

[0056] Согласно дополнительному варианту осуществления пациент, которому вводили комбинацию летрозолола и абемациклиба, вводили 2,5 мг летрозолола один раз в день и 125 мг абемациклиба два раза в день.

[0057] Согласно другому варианту осуществления этого аспекта у пациента наблюдается большее время выживаемости без прогрессирования заболевания по сравнению с пациентом, которому вводили абемациклиб в качестве монотерапии.

[0058] Согласно дополнительному варианту осуществления рак молочной железы представляет собой ER+/HER2- распространенный или метастатический рак молочной железы, и пациент получил предшествующую системную противораковую терапию, включая в себя ≤ 2 предшествующие химиотерапии по поводу метастатического рака молочной железы, разрешенные для его распространенного или метастатического заболевания, и причем предшествующая системная противораковая терапия не включала в себя ингибитор CDK4/6 или SERD.

[0059] Согласно дополнительному варианту осуществления пациенту, которому вводили абемациклиб в качестве монотерапии, вводили 200 мг абемациклиба два раза в день.

СОСТАВЫ, ВВЕДЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЯ

[0060] Комбинированная терапия, содержащая элацестрант и ингибитор CDK, была ранее описана в публикации заявки на выдачу патента США № 2018/0169101, полное содержание которой полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

[0061] *Комбинация RAD1901 или его сольватов (например, гидрата) или солей и абемациклиба.*

[0062] Как RAD1901 или его сольваты (например, гидрат), или соли, так и абемациклиб при введении индивидууму отдельно оказывают терапевтическое действие на одну или несколько форм рака или опухолей. Неожиданно было обнаружено, что при введении субъекту в комбинации RAD1901 или его сольваты (например, гидрат) или соли и абемациклиб оказывают значительно улучшенное действие на формы рака/опухоли.

[0063] Ингибирование роста или регресс опухоли могут быть локализованы в отдельной опухоли или в группе опухолей в конкретной ткани или органе или могут быть системными (т.е. воздействовать на опухоли во всех тканях или органах).

[0064] Поскольку известно, что RAD1901 связывается предпочтительно с ER α по сравнению с рецептором эстрогена бета (ER β), если не указано иное, рецептор эстрогена, рецептор эстрогена альфа, ER α , ER, ER α дикого типа и ESR1 используются в настоящем документе взаимозаменяемо. Согласно некоторым вариантам осуществления ER $^{+}$ клетки избыточно экспрессируют ER α . Согласно некоторым вариантам осуществления у пациента есть одна или несколько клеток в опухоли, экспрессирующих одну или несколько форм ER β . Согласно некоторым вариантам осуществления ER α -положительная опухоль и/или рак ассоциированы с раком молочной железы, матки, яичников или гипофиза. Согласно некоторым из этих вариантов осуществления у пациента есть опухоль, расположенная в ткани молочной железы, матки, яичника или гипофиза. Согласно тем вариантам осуществления, где у пациента есть опухоль, расположенная в молочной железе, опухоль может быть ассоциирована с внутрим протоковым раком молочной железы, который может являться или не являться положительным в отношении HER2, а для HER2 $^{+}$ опухолей, опухоли могут экспрессировать высокий или низкий уровень HER2. Согласно другим вариантам осуществления у пациента есть опухоль, расположенная в другой ткани или органе (например, в кости, мышце, головном мозге), но, тем не менее, она ассоциирована с раком молочной железы, матки, яичников или гипофиза (например, опухоли, возникшие в результате миграции или метастазирования рака молочной железы, матки, яичников или гипофиза).

Соответственно, согласно некоторым вариантам осуществления способов ингибирования роста опухоли или регресса опухоли, представленных в настоящем документе, опухоль, являющаяся мишенью, представляет собой метастатическую опухоль и/или опухоль характеризуется избыточной экспрессией ER в других органах (например, костях и/или мышцах). Согласно некоторым вариантам осуществления целевая опухоль представляет собой опухоль и/или рак головного мозга. Согласно некоторым вариантам осуществления опухоль, являющаяся мишенью, является более чувствительной к лечению RAD1901 и абемациклибом, чем к лечению другим SERD (например, фулвестрантом, TAS-108 (SR16234), ZK191703, RU58668, GDC-0810 (ARN-810), GW5638/DPC974, SRN-927, ICI182782 и AZD9496), ингибиторами Her2 (например, следующим: трастузумаб, лапатиниб, адотрастузумаб эмтанзин и/или пертузумаб), химиотерапией (например, следующим: абраксан, адриамицин, карбоплатин, цитоксан, даунорубицин, доксил, элленс, фторурацил, гемзар, халавен, икземпра, метотрексат, митомицин, микоксантрон, навельбин, таксол, таксотер, тиотепа, винкристин и кселода), ингибитором ароматазы (например, следующим: анастрозол, экземестан и летрозол), селективными модуляторами рецепторов эстрогена (например, следующим: тамоксифен, ралоксифен, лазофоксифен и/или торемифен), ингибитором ангиогенеза (например, бевацизумабом) и/или ритуксимабом.

[0065] Согласно некоторым вариантам осуществления способов ингибирования роста опухоли или регресса опухоли, предусмотренных в настоящем документе, способы дополнительно предусматривают стадию определения того, есть ли у пациента опухоль, экспрессирующая ER α , до введения комбинации абемациклиба и RAD1901 или его сольватов (например, гидрата) или солей. Согласно некоторым вариантам осуществления способов ингибирования роста опухоли или регресса опухоли, предусмотренных в настоящем документе, способы дополнительно предусматривают стадию определения того, есть ли у пациента опухоль, экспрессирующая мутантный ER α , до введения комбинации абемациклиба и RAD1901 или его сольватов (например, гидрата) или солей. Согласно некоторым вариантам осуществления способов ингибирования роста опухоли или регресса опухоли, предусмотренных в настоящем документе, способы дополнительно предусматривают стадию определения того, есть ли у пациента опухоль, экспрессирующая ER α , которая реагирует или не реагирует на лечение фулвестрантом, до введения комбинации абемациклиба и RAD1901 или его сольватов (например, гидрата) или солей. Эти определения могут быть выполнены с использованием любого способа обнаружения экспрессии, известного в настоящей области

техники, и могут быть выполнены *in vitro* с использованием образца опухоли или ткани, взятого у субъекта.

[0066] Помимо демонстрации способности RAD1901 ингибировать рост опухолей в опухолях, экспрессирующих ER α дикого типа, RAD1901 демонстрирует неожиданную способность ингибировать рост опухолей, экспрессирующих мутантную форму ER α , а именно Y537S ER α . Оценки компьютерного моделирования примеров мутаций ER α показали, что ни одна из этих мутаций не должна была повлиять на LBD или специфически препятствовать связыванию RAD1901, например, с ER α , который характеризуется одним или несколькими мутантами, выбранными из группы, состоящей из ER α с мутантом Y537X, где X представляет собой S, N или C, ER α с мутантом D538G и ER α с мутантом S463P. На основе этих результатов в настоящем документе предусмотрены способы ингибирования роста или обеспечения регресса опухоли, которая является положительной по ER α , который характеризуется одним или несколькими мутантами в лиганд-связывающем домене (LBD), выбранными из группы, состоящей из Y537X1, где X1 представляет собой S, N или C, D538G, L536X2, где X2 представляет собой R или Q, P535H, V534E, S463P, V392I, E380Q, особенно Y537S ER α , у субъекта с раком путем введения субъекту терапевтически эффективного количества комбинации абемациклиба и RAD1901 или его сольватов (например, гидрата) или солей. Согласно некоторым вариантам осуществления RAD1901 или его сольватов (например, гидрата) или солей. Используемый в настоящем документе термин «мутантный ER α » относится к ER α , содержащему одну или несколько замен или делеций, и его вариантам, содержащим, состоящим из или состоящим по существу из аминокислотной последовательности с по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, идентичность по меньшей мере 95%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или по меньшей мере 99,5% идентичностью по отношению к аминокислотной последовательности ER α .

[0067] Помимо ингибирования роста опухоли рака молочной железы в модели ксенотрансплантата на животных, RAD1901 проявляет значительное накопление в опухолевых клетках и способен проникать через гематоэнцефалический барьер. Способность проникать через гематоэнцефалический барьер была подтверждена путем демонстрации того, что введение RAD1901 значительно продлевает выживаемость на модели ксенотрансплантата с метастазами в головной мозг. Соответственно, согласно некоторым вариантам осуществления способов ингибирования роста опухоли или регресса опухоли, предусмотренных в настоящем документе, ER α -положительная опухоль, являющаяся мишенью, расположена в головном

мозге или другом месте центральной нервной системы. Согласно некоторым из этих вариантов осуществления ER α -положительная опухоль в первую очередь ассоциирована с раком головного мозга. Согласно другим вариантам осуществления ER α -положительная опухоль представляет собой метастатическую опухоль, которая в первую очередь ассоциирована с другим типом рака, таким как рак молочной железы, матки, яичников или гипофиза, или опухоль, которая мигрировала из другой ткани или органа. Согласно некоторым из этих вариантов осуществления опухоль представляет собой метастазы в головной мозг, такие как метастазы рака молочной железы в мозг (BCBM). Согласно некоторым вариантам осуществления способов, раскрытых в настоящем документе, RAD1901 или его сольваты (например, гидрат) или соли накапливаются в одной или нескольких клетках в целевой опухоли.

[0068] Согласно некоторым вариантам осуществления способов, раскрытых в настоящем документе, RAD1901 или его сольваты (например, гидрат) или соли предпочтительно накапливаются в опухоли при соотношении T/P (концентрация RAD1901 в опухоли/концентрация RAD1901 в плазме), составляющем приблизительно 15 или выше, приблизительно 18 или выше, приблизительно 19 или выше, приблизительно 20 или выше, приблизительно 25 или выше, приблизительно 28 или выше, приблизительно 30 или выше, приблизительно 33 или выше, приблизительно 35 или выше или приблизительно 40 или выше.

[0069] Результаты показали, что введение RAD1901 защищает от потери костной массы у крыс после овариэктомии. Соответственно, согласно некоторым вариантам осуществления способов ингибирования роста опухоли или регресса опухоли, предусмотренных в настоящем документе, введение комбинации абемациклиба и RAD1901 или его сольватов (например, гидрата) или солей не оказывает нежелательного воздействия на кость, включая в себя, например, нежелательное воздействие на следующее: объемная плотность кости, поверхностная плотность кости, минеральная плотность кости, число трабекул, толщина трабекул, расстояние между трабекулярами, плотность соединительной ткани и/или кажущаяся плотность кости у подвергнутого лечению субъекта. Поскольку тамоксифен может быть ассоциирован с потерей костной массы у женщин в пременопаузе, а фулвестрант может нарушать костные структуры из-за своего механизма действия, комбинация абемациклиба и RAD1901 или его сольватов (например, гидрата) или солей может быть особенно применимой для женщин в пременопаузе, опухолей, устойчивых к тамоксифену или антиэстрогеновой терапии, и пациентов с остеопорозом и/или высоким риском остеопороза.

[0070] Было показано, что RAD1901 противодействует эстрадиоловой стимуляции тканей матки у крыс после овариэктомии. Кроме того, у субъектов-людей, получавших лечение с помощью RAD1901 в дозировке, составляющей 200 мг или до 500 мг один раз в день, стандартизованное значение накопления (SUV) для тканей матки, мышц и костей, которые не экспрессировали в значительной степени ER, практически не показало каких-либо изменений в сигналах до и лечение после. Соответственно, согласно некоторым вариантам осуществления такое введение также не приводит к нежелательным эффектам на другие ткани, включая в себя, например, ткань матки, мышц или молочной железы.

[0071] RAD1901 или его сольваты (например, гидрат) или соли и абемациклиб вводят в комбинации нуждающемуся субъекту. Фраза «в комбинации» означает, что RAD1901 или его сольваты (например, гидрат) или соли можно вводить до, во время или после введения абемациклиба. Например, RAD1901 или его сольваты (например, гидрат) или соли и абемациклиб можно вводить с интервалом между ними, составляющим приблизительно одну неделю, приблизительно 6 дней, приблизительно 5 дней, приблизительно 4 дня, приблизительно 3 дня, приблизительно 2 дня, приблизительно 24 часа, приблизительно 23 часа, приблизительно 22 часа, приблизительно 21 час, приблизительно 20 часов, приблизительно 19 часов, приблизительно 18 часов, приблизительно 17 часов, приблизительно 16 часов, приблизительно 15 часов, приблизительно 14 часов, приблизительно 13 часов, приблизительно 12 часов, приблизительно 11 часов, приблизительно 10 часов, приблизительно 9 часов, приблизительно 8 часов, приблизительно 7 часов, приблизительно 6 часов, приблизительно 5 часов, приблизительно 4 часа, приблизительно 3 часа, приблизительно 2 часа, приблизительно 1 час, приблизительно 55 минут, приблизительно 50 минут, приблизительно 45 минут, приблизительно 40 минут, приблизительно 35 минут, приблизительно 30 минут, приблизительно 25 минут, приблизительно 20 минут, приблизительно 15 минут, приблизительно 10 минут или приблизительно 5 минут. Согласно другим вариантам осуществления RAD1901 или его сольваты (например, гидрат) или соли и абемациклиб вводят субъекту одновременно или по существу одновременно. Согласно некоторым из этих вариантов осуществления RAD1901 или его сольваты (например, гидрат) или соли и абемациклиб можно вводить как часть одного состава.

[0072] *Дозировка*

[0073] Терапевтически эффективное количество комбинации абемациклиба и RAD1901 или его сольватов (например, гидрата) или солей для применения в раскрытых в

настоящем документе способах представляет собой количество, которое при введении в течение определенного интервала времени приводит к достижению одного или нескольких терапевтических критериев (например, замедление или остановка роста опухоли, что приводит к регрессу опухоли, прекращению симптомов и т.д.). Комбинацию для применения в раскрытых в настоящем документе способах можно вводить субъекту один или несколько раз. Согласно тем вариантам осуществления, где соединения вводят несколько раз, их можно вводить с заданным интервалом, например, ежедневно, через день, еженедельно или ежемесячно. Альтернативно, их можно вводить с нерегулярным интервалом, например, по мере необходимости, исходя из симптомов, состояния здоровья пациента и т.п. Терапевтически эффективное количество комбинации можно вводить один раз в день один день, по меньшей мере 2 дня, по меньшей мере 3 дня, по меньшей мере 4 дня, по меньшей мере 5 дней, по меньшей мере 6 дней, по меньшей мере 7 дней, по меньшей мере 10 дней или по меньшей мере 15 дней. Необязательно, статус рака или регресс опухоли отслеживают во время или после лечения, например, с помощью сканирования FES-PET субъекта. Дозировка комбинации, вводимой субъекту, может быть увеличена или уменьшена в зависимости от статуса рака или регресса обнаруженной опухоли.

[0074] В идеале, терапевтически эффективное количество не превышает максимально переносимую дозу, при которой 50% или более подвергшихся лечению субъектов испытывают тошноту или другие реакции токсичности, которые препятствуют дальнейшему введению лекарственного средства. Терапевтически эффективное количество может варьироваться для субъекта в зависимости от множества факторов, включая в себя разнообразие и степень симптомов, пол, возраст, массу тела или общее состояние здоровья субъекта, способ введения и тип соли или сольвата, вариации в восприимчивости к лекарственному средству, конкретный тип заболевания и т.д.

[0075] Примеры терапевтически эффективных количеств RAD1901 или его сольватов (например, гидрата) или солей для применения в способах, раскрытых в настоящем документе, включают в себя без ограничения дозировку, составляющую приблизительно 150 - приблизительно 1500 мг, приблизительно 200 - приблизительно 1500 мг, приблизительно 250 - приблизительно 1500 мг или приблизительно 300 - приблизительно 1500 мг один раз в день для субъектов с устойчивыми, ER-зависимыми опухолями или формами рака; дозировку приблизительно 150 - приблизительно 1500 мг, приблизительно 200 - приблизительно 1000 мг или приблизительно 250 - приблизительно 1000 мг или приблизительно 300 - приблизительно 1000 мг один раз в день для субъектов как с зависимыми от ER дикого типа опухолями и/или

формами рака, так и устойчивыми опухолями и/или формами рака; и дозировку приблизительно 300 - приблизительно 500 мг, приблизительно 300 - приблизительно 550 мг, приблизительно 300 - приблизительно 600 мг, приблизительно 250 - приблизительно 500 мг, приблизительно 250 - приблизительно 550 мг, приблизительно 250 - приблизительно 600 мг, приблизительно 200 - приблизительно 500 мг, приблизительно 200 - приблизительно 550 мг, приблизительно 200 - приблизительно 600 мг, приблизительно 150 - приблизительно 500 мг, приблизительно 150 - приблизительно 550 мг или приблизительно 150 - приблизительно 600 мг один раз в день для субъектов с опухолями и/или формами рака, зависимыми преимущественно от ER дикого типа. Согласно некоторым вариантам осуществления дозировка соединения согласно формуле I (например, RAD1901) или его соли или сольвата для применения в раскрытых в настоящем документе способах, общих для взрослого субъекта, может составлять приблизительно 200 мг, 400 мг, 30 мг - 2000 мг, 100 мг - 1500 мг или 150 мг - 1500 мг перорально, один раз в день. Эта суточная дозировка может быть достигнута посредством однократного введения или многократных введений.

[0076] Введение доз RAD1901 с абемациклибом может быть выполнено с RAD1901 в дозах 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900 или 1000 мг в день. В частности, упомянуты дозы 200 мг, 400 мг, 500 мг, 600 мг, 800 мг и 1000 мг в день. При определенных обстоятельствах предпочтительной является схема введения доз два раза в день (BID). Удивительно длительный период полужизни RAD1901 у людей после введения перорально делает этот вариант особенно жизнеспособным. Соответственно, лекарственное средство можно вводить в виде 200 мг два раза в день (всего 400 мг в день), 250 мг два раза в день (всего 500 мг в день), 300 мг два раза в день (всего 600 мг в день), 400 мг два раза в день (всего 800 мг в день) или 500 мг два раза в день (всего 1000 мг в день). Предпочтительно введение доз является пероральным. Доза абемациклиба может составлять от 50 до 500 мг в день или от 150 до 450 мг в день, и введение дозы может быть ежедневным в 28-дневных циклах или менее 28 дней в 28-дневных циклах, например, 21 день на 28-дневный цикл или 14 дней на 28-дневный цикл или 7 дней на 28-дневные циклы. Согласно некоторым вариантам осуществления дозу абемациклиба вводят один раз в день или предпочтительно по схеме введения дозы два раза в день, когда введения дозы является пероральным. В случае введения дозы два раза в день дозы могут быть отделены интервалами, составляющими 4 часа, 8 часов или 12 часов. Согласно некоторым вариантам осуществления абемациклиб вводят в дозе 150 мг два раза в день перорально, причем рекомендуются интервалы между дозами, составляющие 12 часов.

[0077] Как было обнаружено, по-видимому, существует значительный синергизм между ингибиторами RAD1901 и cdk 4/6, и поэтому предполагается снижение дозы RAD1901 и/или абемациклиба по сравнению с обычной рекомендуемой или одобренной дозой. Например, RAD1901 может быть рекомендован для монотерапевтического лечения в дозах, составляющих 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900 или 1000 мг или, более конкретно, в дозах, составляющих 200 мг, 400 мг, 500 мг, 600 мг, 800 мг и 1000 мг в день. В комбинации снижение указанной дозы на заданную долю означает, что возможны дозы на 25-75% меньше, чем обычная доза. В качестве неограничивающего примера рекомендуемая доза RAD1901, составляющая 400 мг в день, может быть снижена до конечной дозы, составляющей от 100 мг до 300 мг в день или 100 мг в день, 200 мг в день или 300 мг в день. Если доза RAD1901 снижается, как описано, как правило, применяется одинаковое процентное снижение, независимо от того, вводится ли доза дважды в день или один раз в день. Например, доза 400 мг два раза в день, сниженная на 50%, будет вводиться по схеме 200 мг два раза в день. За некоторыми исключениями, снижения суточной рекомендуемой дозы два раза в день может быть достаточно, чтобы обеспечить возможность введения общей суточной дозы в виде однократной суточной дозы. Например, обычная доза 300 мг два раза в день, которую вводят в комбинации с абемациклибом, может быть снижена на 50%. Соответственно, доза может быть введена в виде 150 мг два раза в день или 300 мг один раз в день.

[0078] Аналогично, обычная рекомендуемая доза абемациклиба может быть снижена при использовании в комбинации с RAD1901. Дозу абемациклиба можно снизить и комбинировать с обычной рекомендуемой дозой монотерапии RAD1901 или сниженной дозой RAD1901, причем сниженная доза на 25% - 75% меньше, чем обычная рекомендуемая доза, как иллюстративно показано непосредственно выше. Например, рекомендуемая доза абемациклиба, составляющая 150 мг два раза в день, может быть введена в виде дозы два раза в день, которая на 25% - 75% меньше, чем доза 150 мг два раза в день. Например, 150 мг абемациклиба два раза в день можно снизить до дозы два раза в день, составляющей 37,5 мг - 112,5 мг (общая суточная доза, составляющая 75 мг - 225 мг). Альтернативно, может быть желательно снизить частоту введения абемациклиба от рекомендуемый 28 дней на цикл до некоторого меньшего количества. Например, частоту введения доз можно снизить до 22 дней - 27 дней из 28-дневного цикла или до 21 дней из 28-дневного цикла, или частоту введения доз можно снизить до 15 дней - 20 дней из 28-дневного цикла или до 14 дней из 28-дневного цикла, или частоту введения доз можно снизить до 8 дней - 13 дней из 28-дневного цикла или всего до 7 дней из 28-дневного цикла. Дни введения доз могут быть последовательными или

комбинированными по мере необходимости в зависимости от обстоятельств. Согласно одному варианту осуществления общая доза в течение интервала введения доз снижается на 25% - 75% от рекомендуемой дозы и это снижение может происходить в результате менее частого введения доз, уменьшенной дозировки или их комбинации. Например, рекомендуемый цикл введения доз, составляющий 28 дней абемациклиба в дозе, составляющей 150 мг два раза в день (300 мг всего в день) приводит к общей дозе в течение 28 дней, составляющей 8400 мг (28 дней умножены на 300 мг всего в день). Это количество можно снизить до от 2100 мг за 28 дней до 6300 мг за 28 дней.

[0079] Согласно некоторым вариантам осуществления терапевтически эффективное количество комбинации может включать в себя терапевтически эффективное количество любого соединения, вводимого отдельно. Согласно другим вариантам осуществления из-за значительно улучшенного синергического терапевтического эффекта, достигаемого комбинацией, терапевтически эффективные количества RAD1901 или его сольватов (например, гидрата) или солей и абемациклиба при введении в комбинации могут быть меньше, чем терапевтически эффективные количества RAD1901 или его сольватов (например, гидрата) или солей и абемациклиба, необходимые при введении отдельно; и одно или оба соединения можно вводить в дозировке, которая ниже, чем дозировка, в которой они обычно вводятся при раздельном введении. Без привязки к какой-либо конкретной теории, комбинированная терапия обеспечивает значительно улучшенный эффект за счет снижения дозировки по меньшей мере одного или всех из RAD1901 или его сольватов (например, гидрата) или солей и абемациклиба, тем самым устраняя или ослабляя нежелательные токсические побочные эффекты.

[0080] Согласно некоторым вариантам осуществления терапевтически эффективное количество RAD1901 или его сольватов (например, гидрата) или солей при введении в качестве части комбинации составляет приблизительно 30% - приблизительно 200%, приблизительно 40% - приблизительно 200%, приблизительно 50% - приблизительно 200%, приблизительно 60% - приблизительно 200%, приблизительно 70% - приблизительно 200%, приблизительно 80% - приблизительно 200%, приблизительно 90% - приблизительно 200%, приблизительно 100% - приблизительно 200%, 30% - приблизительно 150%, приблизительно 40% - приблизительно 150%, приблизительно 50% - приблизительно 150%, приблизительно 60% - приблизительно 150%, приблизительно 70% - приблизительно 150%, приблизительно 80% - приблизительно 150%, приблизительно 90% - приблизительно 150%, приблизительно 100% - приблизительно 150%, приблизительно 30% - приблизительно 120%, приблизительно 40% -

приблизительно 120%, приблизительно 50% - приблизительно 120%, приблизительно 60% - приблизительно 120%, приблизительно 70% - приблизительно 120%, приблизительно 80% - приблизительно 120%, приблизительно 90% - приблизительно 120%, приблизительно 100% - приблизительно 120%, 30% - приблизительно 110%, приблизительно 40% - приблизительно 110%, приблизительно 50% - приблизительно 110%, приблизительно 60% - приблизительно 110%, приблизительно 70% - приблизительно 110%, приблизительно 80% - приблизительно 110%, приблизительно 90% - приблизительно 110% или приблизительно 100% - приблизительно 110% от терапевтически эффективного количества RAD1901 или его сольватов (например, гидрата) или солей при введении отдельно. Согласно некоторым вариантам осуществления терапевтически эффективное количество абемациклиба при введении в качестве части комбинации составляет приблизительно 30% - приблизительно 200%, приблизительно 40% - приблизительно 200%, приблизительно 50% - приблизительно 200%, приблизительно 60% - приблизительно 200%, приблизительно 70% - приблизительно 200%, приблизительно 80% - приблизительно 200%, приблизительно 90% - приблизительно 200%, приблизительно 100% - приблизительно 200%, 30% - приблизительно 150%, приблизительно 40% - приблизительно 150%, приблизительно 50% - приблизительно 150%, приблизительно 60% - приблизительно 150%, приблизительно 70% - приблизительно 150%, приблизительно 80% - приблизительно 150%, приблизительно 90% - приблизительно 150%, приблизительно 100% - приблизительно 150%, приблизительно 30% - приблизительно 120%, приблизительно 40% - приблизительно 120%, приблизительно 50% - приблизительно 120%, приблизительно 60% - приблизительно 120%, приблизительно 70% - приблизительно 120%, приблизительно 80% - приблизительно 120%, приблизительно 90% - приблизительно 120%, приблизительно 100% - приблизительно 120%, 30% - приблизительно 110%, приблизительно 40% - приблизительно 110%, приблизительно 50% - приблизительно 110%, приблизительно 60% - приблизительно 110%, приблизительно 70% - приблизительно 110%, приблизительно 80% - приблизительно 110%, приблизительно 90% - приблизительно 110% или приблизительно 100% - приблизительно 110% от терапевтически эффективного количества абемациклиба при введении отдельно.

[0081] Согласно некоторым вариантам осуществления формы рака или опухоли представляют собой устойчивые ER-зависимые формы рака или опухоли (например, имеющие мутантные ER-связывающие домены (например, ER α , содержащий одну или несколько мутаций, включая в себя без ограничения Y537X1, где X1 представляет собой S, N или C, D538G, L536X2, где X2 представляет собой R или Q, P535H, V534E, S463P, V392I, E380Q и их

комбинации), опухоли, избыточно экспрессирующие ER или опухоль и/или рак, пролиферация которых становится независимой от лиганда, или опухоли и/или формы рака, которые прогрессируют при лечении другим SERD (например, фулвестрантом, TAS-108 (SR16234), ZK191703, RU58668, GDC-0810 (ARN-810), GW5638/DPC974, SRN-927, ICI182782 и AZD9496), ингибиторами Her2 (например, следующим: трастузумаб, лапатиниб, адотрастузумаб эмтанзин и/или пертузумаб), химиотерапией (например, следующим: абраксан, адриамицин, карбоплатин, цитоксан, даунорубицин, доксил, элленс, фторурацил, гемзар, халавен, икземпра, метотрексат, митомицин, микоксантрон, навельбин, таксол, такотер, тиотепа, винкристин и кселода), ингибитором ароматазы (например, следующим: анастрозол, экземестан и летрозол), селективными модуляторами рецепторов эстрогена (например, следующим: тамоксифен, ралоксифен, лазофоксифен и/или торемифен), ингибитором ангиогенеза (например, бевацизумабом) и/или ритуксимабом.

[0082] Согласно некоторым вариантам осуществления дозировка RAD1901 или его сольватов (например, гидрата) или солей в комбинации с абемациклибом для применения в раскрытых в настоящем документе способах, общих для взрослого субъекта, может составлять приблизительно 30 мг - 2000 мг, 100 мг - 1500 мг или 150 мг - 1500 мг перорально, один раз в день. Эта суточная дозировка может быть достигнута путем однократного введения или многократных введений.

[0083] Комбинацию абемациклиба и RAD1901 или его сольватов (например, гидрата) или солей можно вводить субъекту один или несколько раз. Согласно тем вариантам осуществления, где соединения вводят несколько раз, их можно вводить с заданным интервалом, например, ежедневно, через день, еженедельно или ежемесячно. Альтернативно, их можно вводить с нерегулярным интервалом, например, по мере необходимости, исходя из симптомов, состояния здоровья пациента и т.п.

[0084] *Состав*

[0085] Согласно некоторым вариантам осуществления RAD1901 или его сольваты (например, гидрат) или соли и абемациклиб вводят в отдельных составах. Согласно некоторым из этих вариантов осуществления составы могут быть одного и того же типа. Например, оба состава могут быть разработаны для перорального введения (например, в виде двух отдельных таблеток) или для инъекции (например, в виде двух отдельных составов для инъекций). Согласно другим вариантам осуществления RAD1901 или его сольваты (например, гидрат) или соли и абемациклиб могут быть составлены в различных типах составов. Например, одно

соединение может находиться в составе, предназначенном для перорального введения, а другое может находиться в составе, предназначенном для инъекций.

[0086] Согласно другим вариантам осуществления RAD1901 или его сольваты (например, гидрат) или соли и абемациклиб вводят как часть одного состава. Например, RAD1901 или его сольваты (например, гидрат) или соли и абемациклиб составлены в виде одной таблетки для перорального введения или в виде однократной дозы для инъекции. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе предусмотрены комбинированные составы, содержащие RAD1901 или его сольваты (например, гидрат) или соли и абемациклиб. Согласно некоторым вариантам осуществления введение соединений в виде единого состава улучшает соблюдение пациентом схемы и режима лечения.

[0087] Терапевтически эффективное количество каждого соединения при введении в комбинации может быть ниже, чем терапевтически эффективное количество каждого соединения, вводимого отдельно.

[0088] Согласно некоторым вариантам осуществления состав, содержащий RAD1901 или его сольваты (например, гидрат) или соли, абемациклиб, или как RAD1901 или его сольваты (например, гидрат) или соли, так и абемациклиб, может дополнительно содержать одно или несколько фармацевтических вспомогательных веществ, носителей, адъювантов и/или консервантов.

[0089] RAD1901 или его сольваты (например, гидрат) или соли и абемациклиб для применения в раскрытых в настоящем документе способах могут быть составлены в виде единичных лекарственных форм, что означает физически дискретные единицы, подходящие в качестве единичной дозировки для субъектов, проходящих лечение, причем каждая единица содержит предварительно определенное количество активного материала, рассчитанное для получения желаемого терапевтического эффекта, необязательно в сочетании с подходящим фармацевтическим носителем. Единичная лекарственная форма может быть предназначена для однократной суточной дозы или одной из нескольких суточных доз (например, приблизительно от 1 до 4 или более раз в день). При использовании нескольких суточных доз единичная лекарственная форма может быть одинаковой или различной для каждой дозы. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения могут быть составлены для контролируемого высвобождения.

[0090] RAD1901 или его сольваты (например, гидрат) или соли и соли или сольваты и абемациклиб для применения в раскрытых в настоящем документе способах могут быть составлены в соответствии с любым доступным общепринятым способом. Примеры

предпочтительных лекарственных форм включают в себя таблетку, порошок, тонкую гранулу, гранулу, таблетку с покрытием, капсулу, сироп, пастилку, средство для ингаляций, суппозиторий, инъекционный препарат, мазь, глазную мазь, глазные капли, капли в нос, капли для ушей, горячий влажный компресс, лосьон и тому подобное. В составе, как правило, используют добавки, такие как разбавитель, связующее, разрыхлитель, смазывающее средство, краситель, ароматизатор и при необходимости можно использовать стабилизатор, эмульгатор, усилитель абсорбции, поверхностно-активное вещество, регулятор pH, антисептик, антиоксидант и т.п. Кроме того, получение состава также осуществляется путем комбинирования композиций, которые, как правило, используются в качестве исходного материала для фармацевтического состава, в соответствии с общепринятыми способами. Примеры этих композиций включают в себя, например, следующее: (1) масло, такое как соевое масло, говяжий жир и синтетический глицерид; (2) углеводород, такой как жидкий парафин, сквалан и твердый парафин; (3) сложноэфирное масло, такое как октилдодецилмиристиновая кислота и изопропилмиристиновая кислота; (4) высший спирт, такой как цетостеариловый спирт и бегениловый спирт; (5) силиконовая смола; (6) силиконовое масло; (7) поверхностно-активное вещество, такое как сложный эфир полиоксиэтиленовой жирной кислоты, сложный эфир сорбитана и жирной кислоты, сложный эфир глицерина и жирной кислоты, сложный эфир полиоксиэтилensorбитана и жирной кислоты, твердое полиоксиэтиленовое касторовое масло и блок-сополимер полиоксиэтилена и полиоксипропилена; (8) водорастворимая макромолекула, такая как гидроксиэтилцеллюлоза, полиакриловая кислота, карбоксивиниловый полимер, полиэтиленгликоль, поливинилпирролидон и метилцеллюлоза; (9) низший спирт, такой как этанол и изопропанол; (10) поливалентный спирт, такой как глицерин, пропиленгликоль, дипропиленгликоль и сорбитол; (11) сахар, такой как глюкоза и тростниковый сахар; (12) неорганический порошок, такой как безводная кремниевая кислота, алюмосиликат магния и силикат алюминия; (13) очищенная вода и т.п. Добавки для применения в вышеуказанных составах могут включать в себя, например, 1) лактозу, кукурузный крахмал, сахарозу, глюкозу, маннит, сорбит, кристаллическую целлюлозу и диоксид кремния в качестве разбавителя; 2) поливиниловый спирт, поливиниловый эфир, метилцеллюлозу, этилцеллюлозу, аравийскую камедь, трагакант, желатин, шеллак, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, поливинилпирролидон, блок-сополимер полипропиленгликоля и полиоксиэтилена, меглумин, цитрат кальция, декстрин, пектин и тому подобное в качестве связующего; 3) крахмал, агар, желатиновый порошок, кристаллическую целлюлозу, карбонат кальция, бикарбонат натрия, цитрат кальция, декстрин,

пектиновую кислоту, карбоксиметилцеллюлозу/кальций и тому подобное в качестве разрыхлителя; 4) стеарат магния, тальк, полиэтиленгликоль, диоксид кремния, конденсированное растительное масло и тому подобное в качестве смазывающего средства; 5) любые красители, добавление которых является фармацевтически приемлемым, подходят в качестве красителя; 6) какао-порошок, ментол, ароматизатор, масло мяты перечной, порошок корицы в качестве ароматизатора; 7) антиоксиданты, добавление которых приемлемо с фармацевтической точки зрения, такие как аскорбиновая кислота или альфа-токоферол.

[0091] Абемаклик и RAD1901 или его сольваты (например, гидрат) или соли для применения в раскрытых в настоящем документе способах могут быть составлены в виде фармацевтической композиции в качестве любого одного или нескольких активных соединений, описанных в настоящем документе, и физиологически приемлемого носителя (который также называется фармацевтически приемлемым носителем или раствором или разбавителем). Такие носители и растворы включают в себя фармацевтически приемлемые соли и сольваты соединений, используемых в способах согласно настоящему изобретению, и смеси, содержащие два или более таких соединений, фармацевтически приемлемые соли соединений и фармацевтически приемлемые сольваты соединений. Такие композиции получают в соответствии с приемлемыми фармацевтическими процедурами, такими как описанные в Remington's Pharmaceutical Sciences, 17-е издание, изд. Alfonso R. Gennaro, Mack Publishing Company, Eaton, Pa. (1985), которая включена в настоящий документ посредством ссылки.

[0092] Термин «фармацевтически приемлемый носитель» относится к носителю, который не вызывает аллергической реакции или других нежелательных эффектов у пациентов, которым он вводится, и совместим с другими ингредиентами в составе. Фармацевтически приемлемые носители включают в себя, например, фармацевтические разбавители, вспомогательные вещества или носители, выбранные подходящим образом в соответствии с предполагаемой формой введения и согласующиеся с общепринятой фармацевтической практикой. Например, твердые носители/разбавители включают в себя без ограничения следующее: камедь, крахмал (например, кукурузный крахмал, прежелатинизированный крахмал), сахар (например, лактоза, маннит, сахароза, декстроза), целлюлозный материал (например, микрокристаллическая целлюлоза), акрилат (например, полиметилакрилат), карбонат кальция, оксид магния, тальк или их смеси. Фармацевтически приемлемые носители могут дополнительно содержать небольшие количества вспомогательных веществ, таких как смачивающие или эмульгирующие средства,

консерванты или буферы, которые увеличивают срок хранения или эффективность терапевтического средства.

[0093] Абемациклиб и RAD1901 или его сольваты (например, гидрат) или соли в свободной форме можно превратить в соль общепринятыми способами. Используемый в настоящем документе термин «соль» является неограниченным при условии, что соль образована с RAD1901 или его сольватами (например, гидратом) или солями и является фармакологически приемлемой; предпочтительные примеры солей включают в себя следующее: соль гидрогалогенида (например, гидрохлорид, гидробромид, гидройодид и т.п.), соль неорганической кислоты (например, сульфат, нитрат, перхлорат, фосфат, карбонат, бикарбонат и т.п.), органическая карбоксилатная соль (например, ацетатная соль, малеатная соль, тартратная соль, фумаратная соль, цитратная соль и т.п.), органическая сульфонатная соль (например, метансульфонатная соль, этансульфонатная соль, бензолсульфонатная соль, толуолсульфонатная соль, камфорсульфонатная соль и т.п.), соль аминокислоты (например, аспартатная соль, глутаматная соль и т.п.), соль четвертичного аммония, соль щелочного металла (например, соль натрия, соль калия и т.п.), соль щелочноземельного металла (соль магния, соль кальция и т.п.) и тому подобное. Кроме того, гидрохлоридная соль, сульфатная соль, метансульфонатная соль, ацетатная соль и т.п. предпочтительны в качестве «фармакологически приемлемой соли» соединений согласно настоящему изобретению.

[0094] Изомеры RAD1901 или его сольватов (например, гидрата) или солей и/или абемациклиба (например, геометрические изомеры, оптические изомеры, ротамеры, таутомеры и т.п.) могут быть очищены с использованием общих средств разделения, включая в себя, например, перекристаллизацию, оптическое разделение, такое как метод диастереомерных солей, метод ферментного фракционирования, различные типы хроматографии (например, тонкослойная хроматография, колоночная хроматография, хроматография на стекле и т.п.) до индивидуального изомера. Термин «индивидуальный изомер» в настоящем документе включает в себя не только изомер, имеющий чистоту 100%, но также изомер, содержащий изомер, отличный от целевого, который существует даже при общепринятой операции очистки. Кристаллический полиморф иногда существует для RAD1901 или его сольватов (например, гидрата) или солей и/или абемациклиба, и все их кристаллические полиморфы включены в настоящее изобретение. Кристаллический полиморф иногда является индивидуальным, а иногда - смесью, и оба включены в настоящее описание.

[0095] Согласно некоторым вариантам осуществления RAD1901 или его сольваты (например, гидрат) или соли и/или абемациклиб могут находиться в форме пролекарственного

[0097] Пути введения RAD1901 или его сольватов (например, гидрата) или солей абемациклиба включают в себя без ограничения местное введение, пероральное введение, внутрикожное введение, внутримышечное введение, внутрибрюшинное введение, подкожное введение, интравенное введение, внутривенную инфузию, подкожное введение, чрескожное введение и чресслизистое введение.

[0099] Согласно некоторым вариантам осуществления способы ингибирования роста опухоли или регресса опухоли, предусмотренные в настоящем документе, дополнительно предусматривают генное профилирование субъекта, при этом ген, подлежащий профилированию, представляет собой один или несколько генов, выбранных из группы, состоящей из ABL1, AKT1, AKT2, ALK, APC, AR, ARID1A, ASXL1, ATM, AURKA, BAP, BAP1, BCL2L11, BCR, BRAF, BRCA1, BRCA2, CCND1, CCND2, CCND3, CCNE1, CDH1, CDK4, CDK6, CDK8, CDKN1A, CDKN1B, CDKN2A, CDKN2B, CEBPA, CTNNB1, DDR2, DNMT3A, E2F3, EGFR, EML4, EPHB2, ERBB2, ERBB3, ESR1, EWSR1, FBXW7, FGF4, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FLT3, FRS2, HIF1A, HRAS, IDH1, IDH2, IGF1R, JAK2, KDM6A, KDR, KIF5B, KIT, KRAS, LRP1B, MAP2K1, MAP2K4, MCL1, MDM2, MDM4, MET, MGMT, MLL, MPL, MSH6, MTOR, MYC, NF1, NF2, NKX2-1, NOTCH1, NPM, NRAS, PDGFRA, PIK3CA, PIK3R1, PML, PTEN, PTPRD, RARA, RB1, RET, RICTOR, ROS1, RPTOR, RUNX1, SMAD4, SMARCA4, SOX2, STK11, TET2, TP53, TSC1, TSC2 и VHL.

[00100] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения субпопуляции пациентов с раком молочной железы, при которых указанная субпопуляция характеризуется повышенной экспрессией одного или нескольких генов, раскрытых выше, и лечения указанной субпопуляции эффективной дозой комбинации абемациклиба и RAD1901 или его сольватов (например, гидрата) или солей в соответствии с вариантами дозировок, описанными в настоящем раскрытии.

[00101] *Коррекция дозы*

[00102] Помимо установления способности RAD1901 ингибировать рост опухоли, RAD1901 ингибирует связывание эстрадиола с ER в матке и гипофизе. В этих экспериментах связывание эстрадиола с ER в ткани матки и гипофиза оценивали с помощью визуализации FES-PET. После лечения с помощью RAD1901 наблюдаемый уровень связывания ER был на уровне фона или ниже. Эти результаты показывают, что антагонистический эффект RAD1901 на активность ER можно оценить с помощью сканирования в реальном времени. На основе этих результатов в настоящем документе предусмотрены способы мониторинга эффективности лечения RAD1901 или его сольватами (например, гидратом) или солями в комбинированной терапии, раскрытой в настоящем документе, путем измерения связывания эстрадиола с ER в одной или нескольких тканях-мишенях, при этом уменьшение или исчезновение в связывании указывает на эффективность.

[00103] Дополнительно предусмотрены способы коррекции дозировки RAD1901 или его сольватов (например, гидрата) или солей в комбинированной терапии, раскрытой в настоящем документе, на основе связывания эстрадиола с ER. Согласно некоторым вариантам осуществления этих способов связывание измеряют в определенный момент после одного или нескольких введений первой дозировки соединения. Если связывание эстрадиола с ER не нарушено или демонстрирует снижение ниже заданного порогового значения (например, снижение связывания по сравнению с исходным уровнем меньше чем 5%, меньше чем 10%, меньше чем 20%, меньше чем 30% или меньше чем 50%), первая дозировка считается слишком низкой. Согласно некоторым вариантам осуществления эти способы предусматривают дополнительную стадию введения увеличенной второй дозировки соединения. Эти стадии можно повторять, многократно увеличивая дозировку до тех пор, пока не будет достигнуто желаемое снижение связывания эстрадиола с ER. Согласно некоторым вариантам осуществления эти стадии могут быть включены в способы ингибирования роста опухоли, предусмотренные в настоящем документе. В этих способах связывание эстрадиола с ER может служить индикатором ингибирования роста опухоли или дополнительным средством оценки ингибирования роста. Согласно другим вариантам осуществления эти способы можно использовать в сочетании с введением RAD1901 или его сольватов (например, гидрата) или солей для целей, отличных от ингибирования роста опухоли, включая в себя, например, ингибирование пролиферации раковых клеток.

[00104] Согласно некоторым вариантам осуществления способы, предусмотренные в настоящем документе для коррекции дозировки RAD1901 или его соли или сольвата (например, гидрата) в комбинированной терапии предусматривают следующее:

[00105] (1) введение первой дозировки RAD1901 или его соли или сольвата (например, гидрата) (например, приблизительно 350 - приблизительно 500 или приблизительно 200 - приблизительно 600 мг/день) в течение 3, 4, 5, 6 или 7 дней;

[00106] (2) обнаружение активности связывания эстрадиола с ER; причем:

[00107] (i) если активность связывания ER не обнаруживается или ниже заданного порогового уровня, продолжение введения первой дозировки (т.е. поддержание уровня дозировки); или

[00108] (ii) если активность связывания ER поддается обнаружению или превышает заданный пороговый уровень, введение второй дозировки, которая превышает первую дозировку (например, первая дозировка плюс приблизительно 50 - приблизительно 200 мг) в течение 3, 4, 5, 6 или 7 дней, затем переход к стадии (3);

[00109] (3) обнаружение активности связывания эстрадиола с ER; причем

[00110] (i) если активность связывания ER не обнаруживается или ниже заданного порогового уровня, продолжение введения второй дозировки (т.е. поддержание уровня дозировки); или

[00111] (ii) если активность связывания ER поддается обнаружению или превышает заданный пороговый уровень, введение третьей дозировки, которая превышает вторую дозировку (например, вторая дозировка плюс приблизительно 50 - приблизительно 200 мг) в течение 3, 4, 5, 6 или 7 дней, затем переход к стадии (4);

[00112] (4) повторение вышеуказанных стадий с использованием четвертой дозировки, пятой дозировки и т.д. до тех пор, пока не будет обнаружено отсутствие активности связывания ER.

[00113] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящее изобретение предусматривает применение PET-визуализации для обнаружения и/или коррекции дозы ER-чувствительных или ER-устойчивых форм рака.

[00114] *Комбинации для способов, раскрытых в настоящем документе*

[00115] Другой аспект настоящего изобретения относится к фармацевтической композиции, содержащей RAD1901 или его сольваты (например, гидрат) или соли и/или

абемациклиб в терапевтически эффективном количестве, как раскрыто в настоящем документе, для способов комбинирования, изложенных в настоящем документе.

[00116] Следующие ниже примеры представлены для лучшей иллюстрации заявленного изобретения и не должны интерпретироваться как ограничение объема настоящего изобретения. В той степени, в которой упоминаются конкретные материалы, это представлено просто для целей иллюстрации и не предназначено для ограничения настоящего изобретения. Специалист в настоящей области техники может разработать эквивалентные средства или реагенты, не проявляя изобретательских способностей и не отклоняясь от объема настоящего изобретения. Следует понимать, что в описанные в настоящем документе процедуры можно внести множество изменений, оставаясь при этом в пределах настоящего изобретения. Авторы настоящего изобретения предполагают, что такие варианты включены в объем настоящего изобретения.

ПРИМЕРЫ

[00117] Для более полного понимания описанного в настоящем документе настоящего изобретения приведены следующие примеры. Следует понимать, что эти примеры предназначены только для иллюстративных целей и не должны рассматриваться как ограничивающие настоящее изобретение каким-либо образом.

[00118] **Пример 1: Экспериментальное клиническое испытание по изучению комбинации элацестранта (RAD1901) с абемациклибом у женщин с распространенным или метастатическим ER+/HER2- раком молочной железы**

[00119] *Цели исследования:*

[00120] Основные

[00121] Вводный период для оценки безопасности: определить рекомендуемую дозу элацестранта в фазе 2 (RP2D) в комбинации с абемациклибом у женщин в постменопаузе с распространенным или метастатическим ER+/HER2- раком молочной железы, которые не получали предшествующую терапию ингибитором CDK4/6 или SERD.

[00122] Фаза расширения когорты пациентов, получающих лечение выбранной дозой лекарственного средства: для подтверждения безопасности и переносимости элацестранта в комбинации с абемациклибом при выбранной RP2D у женщин в постменопаузе с распространенным или метастатическим ER+/HER2- раком молочной железы, заболевание которых прогрессировало на предшествующей эндокринной терапии.

- [00123] Второстепенные
- [00124] Оценить процент пациентов с улучшением клинических показателей (CBR)
- [00125] Оценить процент пациентов с объективным ответом (ORR)
- [00126] Оценить длительность ответа (DoR)
- [00127] Оценить выживаемость без прогрессирования заболевания (PFS)
- [00128] Оценить фармакокинетику (PK) элацестранта в комбинации с абемациклибом
- [00129] Оценить PK абемациклиба в комбинации с элацестрантом
- [00130] Поисковые
- [00131] Оценить геномные изменения, относящиеся к ER+ раку молочной железы, обнаруженные в циркулирующей опухолевой ДНК (цОДНК) и определить корреляцию с клиническим ответом.
- [00132] Оценить биомаркеры, относящиеся к ER+ раку молочной железы, в свежих и архивных биоптатах опухоли и определить корреляцию с клиническим ответом.
- [00133] *Дизайн исследования:*
- [00134] Это исследование разработали как доказательство концепции для оценки безопасности и эффективности элацестранта в комбинации с абемациклибом у женщин в постменопаузе с распространенным или метастатическим ER+/HER2- раком молочной железы, которые ранее не получали терапию ингибитором CDK4/6 или SERD.
- [00135] Для оценки безопасности и переносимости элацестранта в комбинации с абемациклибом будет проведена вводная фаза для оценки безопасности для определения максимальной переносимой дозы (MTD) и/или RP2D комбинации. После завершения вводной фазы для оценки безопасности будет открыта фаза расширения когорты пациентов для включения 30 новых субъектов, проходящих лечение дозой RP2D, как показано на фигуре 1.
- [00136] Во время вводной фазы для оценки безопасности когорты из шести субъектов будут последовательно включены в исследование с уровнями доз, указанными в таблице 1, начиная с уровня дозы 1.

Уровень дозы	Элацестрант (мг, перорально)	Абемациклиб (мг, перорально)
-2	300 один раз в день	100 два раза в день
-1	300 один раз в день	150 два раза в день
1 (начальная доза)	400 один раз в день	150 два раза в день

[00138] В первоначальной когорте будут оценивать уровень дозы 1 и, основываясь на анализе безопасности, проведенном исследовательским комитетом и спонсором, можно исследовать более низкие уровни дозы (таблица 1). При необходимости можно исследовать дополнительных пациентов, промежуточные дозы или альтернативные схемы введения доз, чтобы лучше определить безопасность, переносимость и РК комбинации элацестранта и абемациклиба.

[00139] MTD определяют как наивысшую дозу, при которой 0/6 или 1/6 субъектов или, если введение доз осуществляли дополнительным субъектам, <33% субъектов при уровне дозы испытывают токсичность, ограничивающую дозу (DLT) (таблица 2) в течение первых 28 дней лечения. Предполагается, что для определения MTD и/или RP2D потребуется 2-3 уровня доз. RP2D будет выбрана исследовательским комитетом и спонсором на основе оценки безопасности, РК и предварительных данных об эффективности. В фазе расширения когорты пациентов, получающих лечение выбранной дозой лекарственного средства, будут включены 30 новых субъектов для дальнейшей оценки переносимости и эффективности комбинации лекарственных средств при выбранной RP2D.

[00140] Элацестрант будут вводить перорально один раз в день в дозе 400 или 300 мг по непрерывной схеме введения доз. Абемациклиб будут вводить одновременно перорально два раза в день в дозе 150 или 100 мг по непрерывной ежедневной схеме.

[00141] Таблица 2: Критерии токсичности, ограничивающей дозу

Система	Критерии токсичности, ограничивающей дозу (DLT)
Гематология	Анемия ≥ 3 степени по CTCAE сохраняется > 14 дней, несмотря на переливание эритроцитов
	Фебрильная нейтропения (снижение нейтрофилов, связанное с лихорадкой $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$, $\text{ANC} < 1,0 \times 10^9/\text{л}$) с нейтропенией 4 степени
	Нейтропения 4 степени по CTCAE более 14 дней подряд
	Тромбоцитопения 3 степени по CTCAE с клинически значимым кровотечением
	Тромбоцитопения 4 степени по CTCAE
Желудочно-кишечная	Тошнота ≥ 4 или 3 степени по CTCAE > 72 часов, несмотря на оптимальную* противорвотную терапию
	Диспепсия ≥ 4 или 3 степени по CTCAE, сохраняющаяся > 7 дней, несмотря на оптимальную* терапию
	Рвота $\geq$ степени 4 или 3 по CTCAE ≥ 72 часа, несмотря на оптимальную* противорвотную терапию
	Диарея ≥ 4 или 3 степени по CTCAE ≥ 72 часа, несмотря на оптимальное* лечение диареи
Гепатобилиарная	Билирубин 2 степени по CTCAE > 7 дней подряд
	Общий билирубин ≥ 3 степени по CTCAE
	ALT ≥ 2 степени по CTCAE с повышением билирубина ≥ 2 степени любой продолжительности
	ALT 3 степени по CTCAE > 7 дней подряд
	ALT или AST 4 степени по CTCAE
Сердечная	Интервал QTcF ≥ 501 мс по меньшей мере на двух отдельных электрокардиограммах (ЭКГ)
Почечная	Креатинин сыворотки ≥ 3 степени по CTCAE или 2 степени в течение > 7 дней

Система	Критерии токсичности, ограничивающей дозу (DLT)
Дополнительные Негематологические явления	≥ 3 степени по СТСАЕ, возможно, связаны с исследуемым(и) лекарственным(и) средством(средствами), кроме исключений, указанных ниже: Хроническая усталость 3 степени по СТСАЕ < 5 дней подряд Инфекция 3 степени по СТСАЕ сохраняется ≤ 7 дней Лихорадка 3 степени по СТСАЕ при отсутствии нейтропении 3/4 степени сохраняется ≤ 7 дней при адекватной жаропонижающей терапии Сыпь 3 степени по СТСАЕ сохраняется ≤ 7 дней
Все явления	АЕ, связанные с исследуемым(и) лекарственным(и) средством(средствами), которые приводят к задержке дозы > 14 дней до запланированной даты начала цикла 2. АЕ, связанные с исследуемым(и) лекарственным(и) средством(средствами), приводящие к прерыванию введения либо 75% дозы абемациклиба, либо 50% доз как абемациклиба, так и элацестранта вместе (т.е. в тот же день) в течение первого цикла (за исключением нейтропении 3 степени).
АЕ = нежелательное явление; ALT = аланинаминотрансфераза; ANC = абсолютное количество нейтрофилов; СТСАЕ = Общая терминология критериев оценки нежелательных явлений; RBC = эритроцит. СТСАЕ версии 5.0 будут использовать для всех оценок. * Оптимальная терапия рвоты будет основываться на институциональных рекомендациях с учетом запрещенных лекарственных средств, перечисленных в этом протоколе. Оптимальная терапия диареи будет основана на информации о назначении абемациклиба: см. таблицу 4.	

[00142] *Корректировка дозы и задержки введения доз*

[00143] Будут предприняты все усилия для введения исследуемых лекарственных средств в запланированной дозе и схеме. Тем не менее, корректировка дозы или задержки разрешены, как описано в таблице 3, таблице 4, таблице 5 и таблице 6, в случае значительной связанной с лечением токсичности. Субъекты, которым требуется снижение обоих

исследуемых лекарственных средств более чем на две дозы, будут исключены из исследования.

[00144] Если токсичность, связанная с лекарственным средством, требует прерывания лечения подозреваемым(и) лекарственным(и) средством(ами), субъекты могут продолжать получать другое лекарственное средство отдельно. Если токсичность, связанная с подозреваемым лекарственным средством, не проходит до такой степени, что новый цикл комбинированной терапии может начаться в запланированный по схеме день 1 следующего цикла, можно продолжить прием другого лекарственного средства и отрегулировать прием подозрительного лекарственного средства до тех пор, пока токсичность не пройдет, как описано в таблице 3, таблице 4, таблице 5 и таблице 6. Если связанная с абемациклибом токсичность требует отмены абемациклиба, субъекты могут продолжать получать только элацестрант до прогрессирования заболевания (PD), ухудшения симптомов, неприемлемой токсичности, смерти или отзыва согласия, в зависимости от того, что произойдет раньше. Если токсичность, связанная с элацестрантом, требует отмены элацестранта, субъекты могут продолжать получать только абемациклиб до прогрессирования заболевания (PD), ухудшения симптомов, неприемлемой токсичности, смерти или отзыва согласия, в зависимости от того, что произойдет раньше. Если токсичность, связанная с обоими лекарственными средствами, не прошла до такой степени, что новый цикл комбинированной терапии может начаться в запланированный по схеме день 1 следующего цикла, введение доз может быть отложено до исчезновения токсичности, как описано в таблице 3, таблице 4, таблице 5 и таблице 6.

[00145] **Таблица 3: Коррекция дозы и ведение - гематологические побочные реакции**

Подвергать мониторингу общий анализ крови (CBC) до начала терапии абемациклибом и в начале каждого цикла, а также на 15-й день первых двух циклов и по клиническим показаниям.		
Степень по CTCAE	Корректировка дозы абемациклиба	Корректировка дозы элацестранта
Степень 1 или 2	Корректировка дозы не требуется	Корректировка дозы не требуется

Подвергать мониторингу общий анализ крови (СВС) до начала терапии абемациклибом и в начале каждого цикла, а также на 15-й день первых двух циклов и по клиническим показаниям.		
Степень по СТСАЕ	Корректировка дозы абемациклиба	Корректировка дозы элацестранта
Степень 3	<u>День 1 цикла:</u> Прекратить прием абемациклиба, повторить мониторинг СВС в течение 1 недели. Когда произойдет восстановление до степени ≤ 2, начать следующий курс с той же дозы. <u>День 15 первых двух циклов:</u> Продолжать принимать абемациклиб в текущей дозе до завершения цикла. Повторить СВС на 21 день. Снижение дозы не требуется.	Корректировка дозы не требуется
Рецидивирующие явления степени 3	Прекратить прием абемациклиб до восстановления до степени ≤ 2. Возобновить со следующей более низкой дозы. О любых эпизодах лихорадки следует незамедлительно сообщать	Корректировка дозы не требуется
Степень 4	Прекратить абемациклиб до восстановления до степени ≤ 2. Возобновить со следующей более низкой дозы.	Корректировка дозы не требуется

Подвергать мониторингу общий анализ крови (СВС) до начала терапии абемациклибом и в начале каждого цикла, а также на 15-й день первых двух циклов и по клиническим показаниям.		
Степень по СТСАЕ	Корректировка дозы абемациклиба	Корректировка дозы элацестранта
Пациенту требуется введение факторов роста клеток крови	Приостановить дозу абемациклиба по меньшей мере на 48 часов после введения последней дозы факторов роста клеток крови и до тех пор, пока токсичность не пройдет до степени 2 или ниже. Возобновить со следующей более низкой дозы, если только доза не была уже снижена из-за токсичности, которая привела к использованию фактора роста.	Корректировка дозы не требуется

СТСАЕ = Общая терминология критериев нежелательных явлений.

Определение степени в соответствии с СТСАЕ 5.0

Абсолютное количество нейтрофилов (ANC): степень 1: $ANC < LLN - 1500/мкл$; степень 2: $ANC < 1500 - 1000/мкл$; степень 3: $ANC < 1000 - 500/мкл$; степень 4: $ANC < 500/мкл$

[00146] Таблица 4: Коррекция дозы и ведение - побочные реакции диареи

При первых признаках жидкого стула начать противодиарейную терапию такими средствами, как лоперамид, увеличить количество жидкости перорально и сообщить об этом врачу.		
Степень по СТСАЕ	Корректировка дозы абемациклиба	Корректировка дозы элацестранта
Степень 1	Корректировка дозы не требуется	Корректировка дозы не требуется
Степень 2	Если токсичность не пройдет в течение 24 часов до $\leq$ степени 1, приостановить дозу до ее	Корректировка дозы не требуется

При первых признаках жидкого стула начать противодиарейную терапию такими средствами, как лоперамид, увеличить количество жидкости перорально и сообщить об этом врачу.		
Степень по СТСАЕ	Корректировка дозы абемациклиба	Корректировка дозы элацестранта
	исчезновения. Снижения дозы не требуется.	
Степень 2, которая сохраняется или рецидивирует после возобновления той же дозы, несмотря на максимальные поддерживающие меры	Приостановить дозу до тех пор, пока токсичность не пройдет до $\leq$ степени 1. Возобновить со следующей более низкой дозы.	Корректировка дозы не требуется
Степень 3 или 4 или требуется госпитализация	Приостановить дозу до тех пор, пока токсичность не пройдет до $\leq$ степени 1. Возобновить со следующей более низкой дозы.	Корректировка дозы не требуется

[00147] Таблица 5: Коррекция дозы и ведение - гепатотоксические побочные реакции

Подвергать мониторингу ALT, AST и билирубин в сыворотке до начала терапии абемациклибом, каждые 2 недели в течение первых 2 месяцев, ежемесячно в течение следующих 2 месяцев и по клиническим показаниям.		
Степень по СТСАЕ	Корректировка дозы абемациклиба	Корректировка дозы элацестранта
Степень 1 ($>ULN$ - $3,0 \times ULN$) Степень 2 ($>3,0$ - $5,0 \times ULN$), БЕЗ повышения общего билирубина выше $2 \times ULN$	Корректировка дозы не требуется	Корректировка дозы не требуется

Подвергать мониторингу ALT, AST и билирубин в сыворотке до начала терапии абемациклибом, каждые 2 недели в течение первых 2 месяцев, ежемесячно в течение следующих 2 месяцев и по клиническим показаниям.		
Степень по СТСАЕ	Корректировка дозы абемациклиба	Корректировка дозы элацестранта
Стойкая или рецидивирующая степень 2 или степень 3 ($>5,0 - 20,0 \times \text{ULN}$), БЕЗ повышения общего билирубина выше $2 \times \text{ULN}$	Приостановить дозу до тех пор, пока токсичность не пройдет до исходного уровня или степени 1. Возобновить прием со следующей более низкой дозы.	Корректировка дозы не требуется
Повышение AST и/или ALT $>3 \times \text{ULN}$ С общим билирубином $> 2 \times \text{ULN}$ при отсутствии холестаза	Прекратить прием абемациклиба	Корректировка дозы не требуется
Степень 4 ($>20,0 \times \text{ULN}$)	Прекратить прием абемациклиба	Корректировка дозы не требуется
ALT = аланинаминотрансфераза, AST = аспартатаминотрансфераза, ULN = верхняя граница нормы.		

[00148] Таблица 6: Коррекция дозы и ведение - негематологические побочные реакции

Степень по СТСАЕ	Корректировка дозы
Степень 1 или 2	Корректировка дозы не требуется ни для абемациклиба, ни для элацестранта
Стойкая или рецидивирующая токсичность степени 2, которая не проходит с помощью максимальных поддерживающих мер в течение 7 дней до исходного уровня или степени 1	Если побочная реакция связана либо с абемациклибом, либо с элацестрантом, либо с обоими лекарственными средствами: • Прекратить прием подозрительного(ых) лекарственного(ых) средства(средств), пока симптомы не пройдут до степени ≤ 1. • Возобновить прием исследуемого(ых) лекарственного(ых) средства(средств) со следующей более низкой дозы. ПРИМЕЧАНИЕ. Если симптомы не повторяются после повторного назначения лекарственного средства в более низкой дозе, может быть рассмотрен вопрос о повышении дозы после обсуждения со спонсором.
Степень негематологической токсичности ≥ 3 (если сохраняется > 48 часов, несмотря на оптимальное медицинское лечение)	Если побочная реакция связана либо с абемациклибом, либо с элацестрантом, либо с обоими лекарственными средствами: • Прекратить прием подозрительного(ых) лекарственного(ых) средства(средств), пока симптомы не пройдут до степени ≤ 1. • Возобновить прием обоих исследуемых лекарственных средств со следующей более низкой дозы. Возобновить прием обоих исследуемых лекарственных средств со следующей более низкой дозы. ПРИМЕЧАНИЕ. Если симптомы не повторяются после повторного назначения лекарственного средства в более низкой дозе, может быть рассмотрен вопрос о повышении дозы после обсуждения со спонсором.

СТСАЕ = Общая терминология критериев нежелательных явлений.

Определение степени в соответствии с СТСАЕ 5.0

[00149]

Популяция субъектов:

[00150] Женщины в постменопаузе с распространенным или метастатическим ER+/HER2- раком молочной железы, чье заболевание прогрессировало на предшествующей AI терапии.

[00151]

Критерии включения и исключения:

[00152]

Субъекты должны соответствовать всем следующим критериям включения и ни одному из критериев исключения:

[00153]

Критерии включения

- Субъекты с гистологически или цитологически подтвержденным диагнозом аденокарциномы молочной железы с признаками рецидивирующего (местного или метастатического) заболевания.

- Субъекты должны иметь поддающееся измерению и/или оценке заболевание в соответствии с критериями оценки ответа солидных опухолей (RECIST v1.1). Опухолевые поражения, ранее подвергавшиеся лучевой терапии или другой локорегионарной терапии, будут считаться поддающимися измерению и/или оценке только в том случае, если четко задокументировано прогрессирование заболевания после завершения локорегионарной терапии. Поражения костей или смешанные литическо-бластические поражения, которые можно оценить с помощью методов визуализации в поперечном разрезе, таких как КТ или МРТ, можно рассматривать как подлежащие оценке поражения, если они соответствуют определению оцениваемого заболевания, как определено в RECIST v1.1. Бластические поражения костей представляют собой оцениваемые поражения.

- Субъектами должны быть женщины в постменопаузе, определяемые следующим образом:

- а. Документированная двусторонняя хирургическая овариэктомия
- б. Возраст ≥ 60 лет с аменореей ≥ 1 года с момента последней менструации
- в. Возраст <60 лет с аменореей ≥ 1 года с момента последней менструации без альтернативной патологической или физиологической причины (включая в себя химиотерапию, лечение тамоксифеном или торемифеном или агонистом гонадолиберина (GnRH)), а уровень эстрадиола и ФСГ в сыворотке в пределах лабораторных нормальных значений для женщин в постменопаузе

- Возраст ≥ 18 лет.

- Субъекты должны иметь следующий статус опухоли, подтвержденный местными лабораторными исследованиями на их самой последней биопсии из первичной опухоли или метастатического поражения:

- a. ER+ опухоль с $\geq 1\%$ окрашиванием ИHC, как определено в рекомендациях Американского общества клинической онкологии (ASCO) 2010 года для тестирования ER

- b. HER2- опухоль с результатом ИHC 0 или 1+ для экспрессии белков клеточной мембраны или отрицательным результатом гибридизации in situ (ISH), как определено в рекомендациях ASCO 2013 года для тестирования HER2

- Субъекты могли получить не более 2-х линий предшествующей эндокринной терапии по поводу распространенного или метастатического заболевания, за исключением ингибитора CDK4/6 или SERD, и должны иметь документальные свидетельства нового метастатического заболевания или прогрессирования ранее пролеченного метастатического заболевания.

- Субъекты могли получать одну предшествующую химиотерапевтическую схему в распространенном/метастатическом состоянии (предварительная адъювантная химиотерапия разрешена, если она была ≥ 12 месяцев до включения в исследование). Химиотерапия, проведенная менее одного цикла, не будет считаться предшествующей линией терапии.

- Общее состояние онкологического больного по шкале Восточной объединенной онкологической группы (ECOG) 0 или 1.

- Исчезновение всех токсических эффектов предшествующих терапий или хирургических процедур до степени ≤ 1 (кроме алопеции и периферической невропатии).

- Адекватная функция органа, как определено ниже:

- a. Гематологическая функция

- i. Абсолютное количество нейтрофилов (ANC) $\geq 1500/\text{мкл}$

- ii. Количество тромбоцитов $\geq 100000/\text{мкл}$

- iii. Гемоглобин $\geq 8,0$ г/дл. Пациенты могут получить переливание эритроцитов для достижения этого уровня гемоглобина по усмотрению исследователя; однако начальное лечение исследуемым лекарственным средством не должно начинаться раньше, чем на следующий день после переливания эритроцитов.

- b. Почечная функция

- i. Расчетный креатинин сыворотки ≥ 30 мл/мин, рассчитанный по формуле Кокрофта-Голта

- c. Печеночная функция

- i. Аланинаминотрансфераза (ALT) ≤ 3 -кратного верхней границы нормы (ULN)

- ii. Аспаратаминотрансфераза (AST) $\leq 3 \times \text{ULN}$
- iii. Общий билирубин $\leq \text{ULN}$ или общий билирубин $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ с прямым билирубином $\leq \text{ULN}$ у субъектов с задокументированным синдромом Гилберта.

d. Химический анализ

i. Калий, натрий, кальций (с поправкой на альбумин), магний и фосфор в пределах нормы лаборатории. Если скрининговые оценки отклоняются от нормы, химические анализы можно повторить до двух раз; субъекты могут получать соответствующие добавки до повторного анализа

e. Коагуляция

- i. INR $\leq 1,5$

Примечание. Субъектам, получающим лечение антикоагулянтами, может быть разрешено участвовать со стабильным INR, установившимся в терапевтическом диапазоне по меньшей мере за один месяц до первой дозы исследуемого лекарственного средства, при отсутствии каких-либо исключительных медицинских состояний и при условии, что AI будет подходящей терапией для этого субъекта.

- Способность прочитать, понять и подписать документ об осознанном согласии.

[00154] Критерии исключения

- Предшествующее лечение с помощью фулвестранта или ингибитора CDK4/6.
- Предшествующее лечение с помощью элацестранта (RAD1901), GDC-0810, GDC-0927, GDC-9545, LSZ102, AZD9496, базедоксифена или другого исследуемого антагониста SERD или ER.
- Предшествующее противораковое лечение или лечение исследуемым лекарственным средством в следующих окнах:
 - a. Любая эндокринная терапия менее чем за 14 дней до первой дозы исследуемого лекарственного средства.
 - b. Любая химиотерапия менее чем за 21 день до первой дозы исследуемого лекарственного средства.
 - c. Любая исследуемая противораковая терапия лекарственным средством менее чем за 21 день или трех периодов полувыведения (в зависимости от того, что больше) до первой дозы исследуемого лекарственного средства.
- Наличие симптоматического метастатического висцерального заболевания, определяемого как обширное поражение печени, нелеченые или прогрессирующие метастазы в ЦНС или симптоматическое лимфогенное распространение в легких. Право на участие

имеют пациенты с дискретными метастазами в паренхиму легких при условии, что, по мнению исследователя, их дыхательная функция не подвергается значительному риску в результате заболевания. Субъекты с ранее пролеченными метастазами в ЦНС имеют право на участие при условии, что все известные поражения были ранее пролечены, они завершили лучевую терапию по меньшей мере за 28 дней до первой дозы исследуемого лекарственного средства, клинически стабильны и не нуждаются в стероидных препаратах. Если требуются противосудорожные препараты, пациенты должны быть стабильны на неферментативной противосудорожной схеме.

- Субъекты с интактной маткой с историей интраэпителиальной неоплазии эндометрия (атипичная гиперплазия эндометрия или поражение более высокой степени).

- Диагностика любого другого злокачественного новообразования в течение 3 лет до включения в исследование, за исключением адекватно пролеченного базальноклеточного или плоскоклеточного рака кожи или карциномы шейки матки *in situ*.

- Любое из следующего в течение шести месяцев до включения в исследование: инфаркт миокарда, тяжелая/нестабильная стенокардия, продолжающиеся сердечные аритмии ≥ 2 степени, удлинённый QTcF ≥ 2 степени, неконтролируемая фибрилляция предсердий любой степени, коронарное/периферическое шунтирование, сердечная недостаточность $\geq$ класса II, как определено в рекомендациях Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA), или нарушение мозгового кровообращения, включая в себя преходящий ишемический приступ или симптоматическую эмболию сосудов легких.

- Субъекты с аномальными профилями коагуляции или коагулопатией в анамнезе в течение последних 6 месяцев, включая в себя тромбоз глубоких вен (DVT) или тромбоз легочной артерии в анамнезе. К участию будут допущены субъекты со следующими условиями:

- а. Субъекты с адекватно пролеченным венозным тромбозом, связанным с катетером, возникшим более чем за месяц до первой дозы исследуемого лекарственного средства.

- б. Субъекты, получающие лечение антикоагулянтами, например варфарином или гепарином, по поводу тромботического события, произошедшего более чем за 6 месяцев до включения в исследование, или по поводу другого стабильного и допустимого медицинского состояния (например, хорошо контролируемая фибрилляция предсердий), при условии, что доза и параметры коагуляции (как определено согласно местным стандартам лечения) стабильны в течение как минимум одного месяца до первой дозы исследуемого лекарственного средства.

- Субъекты с известными затруднениями при проглатывании пероральных лекарственных средств или у которых было диагностировано любое из следующего: тяжелая диарея, неконтролируемая тошнота или рвота, желудочно-кишечная непроходимость/нарушение моторики, синдром мальабсорбции или обходной желудочный анастомоз.

- Субъекты, получающие лечение лекарственными средствами или потребляющие растительные добавки и/или фрукты (например, помело, карамболы, севильские апельсины), которые, как известно, являются сильными ингибиторами или индукторами CYP3A4, которые нельзя прекратить в течение пяти периодов полувыведения или 14 дней, в зависимости от того, что дольше, до начала исследования и на время исследования.

- Крупное хирургическое вмешательство в течение 28 дней до первой дозы исследуемого лекарственного средства.

- Лучевая терапия в течение 14 дней до первой дозы исследуемого лекарственного средства. Облученные поражения не следует выбирать в качестве целевых поражений.

- Любое сопутствующее тяжелое, острое или хроническое медицинское или психиатрическое состояние или лабораторное отклонение, которые могут увеличить риск, связанный с участием в исследовании или введением исследуемого продукта, или могут помешать интерпретации результатов исследования и, по мнению исследователя, повлияют на человека, не подходят для включения в это исследование.

[00155]

Продолжительность терапии:

[00156]

Субъекты будут продолжать получать лечение до подтверждения PD, неприемлемой токсичности, смерти или отзыва согласия, в зависимости от того, что произойдет раньше.

[00157]

Продолжительность последующего наблюдения:

[00158]

За всеми субъектами будут наблюдать в течение 30 дней после лечения или до исчезновения или стабилизации всех связанных с лечением АЕ до степени 2 или ниже.

[00159]

Продолжительность процедуры исследования:

[00160]

Приблизительно 36 месяцев или до тех пор, пока последний субъект не завершит исследуемое лечение, и 30-дневный период последующего наблюдения.

[00161] *Исследуемый продукт, доза и способ введения:*

[00162] Элацестрант будут предоставлять в виде таблеток по 100 или 400 мг и будут вводить перорально ежедневно по непрерывной схеме введения доз. Начальная доза для вводной фазы для оценки безопасности будет составлять 400 мг.

[00163] Абемациклиб будут предоставлять в виде таблеток по 100 или 150 мг и будут вводить два раза в день по непрерывной ежедневной схеме введения доз. Начальная доза для вводной фазы для оценки безопасности будет составлять 150 мг.

[00164] *Конечные точки исследования:*

[00165] Основные

[00166] Вводная фаза для оценки безопасности: частота DLT в течение первых 28 дней лечения элацестрантом в комбинации с лечением абемациклибом.

[00167] Расширение когорты пациентов, получающих лечение выбранной дозой лекарственного средства: частота всех нежелательных явлений (AE), всех серьезных нежелательных явлений (SAE), анализ лабораторных данных (включая в себя гематологические и биохимические), мониторинг ЭКГ, медицинский осмотр, показатель общего состояния и показатели жизненно важных функций.

[00168] Второстепенные

[00169] CBR определяют как долю субъектов с наилучшим общим ответом: полный ответ (CR), частичный ответ (PR) или стабильное заболевание (SD) $\geq$ 24 недель. Ответ опухоли будет определен исследователем в соответствии с рекомендациями RECIST v1.1.

[00170] ORR определяют как долю субъектов с наилучшим общим ответом CR или PR. Ответ опухоли будет определен исследователем в соответствии с RECIST v1.1.

[00171] DoR рассчитывают как время от даты первого задокументированного ответа (CR или PR) до первой задокументированной даты прогрессирования опухоли. Ответ опухоли и ее прогрессирование будут определены исследователем в соответствии с RECIST v1.1.

[00172] PFS рассчитывают как промежуток времени от даты введения первой дозы до более ранней даты документально подтвержденного прогрессирования заболевания согласно RECIST v1.1 или смерти по любой причине.

[00173] Фармакокинетические параметры будут включать в себя площадь под кривой зависимости концентрации от времени (AUC), время достижения

максимальной концентрации (t_{max}), максимальную концентрацию в плазме (C_{max}), пероральный клиренс (CL/F) и другие параметры PK, если необходимо.

[00174]

Поисковые

[00175] Серийно собранные образцы крови будут анализировать на геномные изменения, относящиеся к ER+ раку молочной железы в циркулирующей опухолевой ДНК (цОДНК). Биопсии опухоли будут анализировать на биомаркеры, относящиеся к ER+ раку молочной железы.

[00176]

Количество субъектов:

[00177] Будет включено вплоть до 48 субъектов, из них вплоть до 36 субъектов будут проходить лечение в дозе RP2D. Это предполагает до трех уровней дозы во вводной фазе для оценки безопасности с когортами из 6 субъектов в каждой (6-18 субъектов) и еще 30 субъектов, включенных в фазу расширения когорты пациентов, получающих лечение выбранной дозой лекарственного средства. Субъекты, которые прекращают лечение до завершения вводной фазы для оценки безопасности (дни с 1 по 28) по причинам, не связанным с токсичностью, могут быть заменены.

[00178]

Допущения в отношении размера выборки:

[00179] Размер выборки во вводной фазе для оценки безопасности является обычным для исследования с эскалацией дозы. Во вводной фазе для оценки безопасности будут оценивать вплоть до трех уровней дозы в когортах по 6 человек в каждой; общий размер выборки составит 6-18 человек в зависимости от количества когорт.

[00180]

Всего приблизительно 30 новых субъектов будут включены в фазу расширения когорты пациентов, получающих лечение выбранной дозой лекарственного средства. При объединении ~ 36 субъектов, получавших лечение в дозе RP2D (30 из фазы расширения когорты пациентов, получающих лечение выбранной дозой лекарственного средства, плюс приблизительно шесть субъектов из вводной фазы для оценки безопасности), исследование будет иметь более 90% шанс обнаружить АЕ с частотой встречаемости 7% или выше.

[00181]

Хотя это и не является основной целью, фазу расширения когорты пациентов, получающих лечение выбранной дозой лекарственного средства, будут использовать для получения предварительных данных об эффективности комбинированного лечения. Предполагая, что CBR на 24 неделе составляет 75%, всего 32 субъекта, подлежащих оценке (36 субъектов минус 10% выбывших), будут иметь нижний предел достоверности 95%, равный 58%, согласно методу Уилсона.

[00182] Первичный анализ данных будет происходить примерно через 18 месяцев после включения последнего субъекта. Субъекты будут продолжать подвергаться последующему наблюдению в отношении объективного прогрессирования заболевания до тех пор, пока приблизительно 50% субъектов не умрут или не испытают объективное прогрессирование заболевания, после чего будет проведен окончательный анализ.

[00183] **Пример 2: Экспериментальное клиническое испытание по изучению комбинации элацестранта с абемациклибом для лечения ER+/HER2- распространенного рака молочной железы (по сравнению с выбором исследователя - нестероидным ингибитором ароматазы + абемациклиб или фулвестрантом + абемациклиб)**

[00184] *Обзор исследования*

[00185] Это международное, многоцентровое, рандомизированное, с активным контролем, открытое клиническое исследование фазы 3, в котором сравнивают эффективность и безопасность элацестранта в комбинации с абемациклибом в сравнении с летрозолом или фулвестрантом в комбинации с абемациклибом у субъектов с ER+/HER2- распространенным/метастатическим раком молочной железы, который прогрессировал на предшествующей адъювантной или метастатический эндокринной терапии или после нее, и которые не получали предшествующее лечение с помощью ингибитора CDK4/6 или SERD. Основная цель - продемонстрировать, что комбинация элацестранта и абемациклиба превосходит 1) комбинацию летрозола и абемациклиба или 2) комбинацию анастрозола и абемациклиба или 3) комбинацию фулвестранта и абемациклиба в продлении PFS.

[00186] Приблизительно 600 (HR <0,7) или 1000 (HR <0,8) субъектов будут рандомизированы 1:1 для получения любого из:

- a. Элацестрант + абемациклиб
- b. Выбор исследователя - нестероидные ингибиторы ароматазы (AI) (летрозол/анастрозол) + абемациклиб или фулвестрант + абемациклиб

[00187] Элацестрант: доза TBD (вплоть до 400 мг), перорально один раз в день по непрерывной схеме введения доз.

[00188] Абемациклиб: 125 мг, два раза в день по непрерывной схеме введения доз.

[00189] Летрозол: 2,5 мг, перорально один раз в день по непрерывной схеме введения доз.

[00190] Анастрозол: 1 мг, перорально один раз в день.

[00191] Фулвестрант: 500 мг, согласно этикетке.

[00192] *Конечные точки:*

[00193] Основная конечная точка

a. Выживаемость без прогрессирования заболевания (PFS)

[00194] Второстепенные конечные точки

a. Общая выживаемость OS

b. Процент пациентов с объективным ответом (ORR)

c. Длительность ответа (DoR)

d. Процент пациентов с улучшением клинических показателей (CBR)

e. Безопасность и переносимость

f. Фармакокинетика (PK)

g. Качество жизни (QoL)

[00195] **Пример 3: Экспериментальное клиническое испытание по изучению комбинации элацестранта с абемациклибом для лечения первой линии ER+/HER2-распространенного рака молочной железы.**

[00196] *Обзор исследования*

[00197] Это международное, многоцентровое, рандомизированное, с активным контролем, открытое клиническое исследование фазы 3, в котором сравнивают эффективность и безопасность элацестранта в комбинации с абемациклибом по сравнению с летрозолом в комбинации с абемациклибом у субъектов с ER+/HER2-распространенным/метастатическим раком молочной железы, которые не получали предшествующую системную противораковую терапию по поводу распространенного/метастатического заболевания и не получали предшествующее лечение с помощью ингибитора CDK4/6 или SERD. Основная цель - продемонстрировать, что комбинация элацестранта с абемациклибом превосходит комбинацию летрозола с абемациклибом в продлении PFS.

[00198] Приблизительно 650 (HR<0,7) или 1100 (HR<0,8) субъектов будут рандомизированы 1: 1 для получения следующего:

a. Элацестрант + абемациклиб

b. Летрозол + абемациклиб

[00199] Элацестрант: доза TBD (вплоть до 400 мг), перорально один раз в день по непрерывной схеме введения доз.

[00200] Абемациклиб: 125 мг, два раза в день по непрерывной схеме введения доз.

[00201] Летрозол: 2,5мг, перорально один раз в день по непрерывной схеме введения доз.

[00202] *Конечные точки:*

[00203] Основная конечная точка

a. Выживаемость без прогрессирования заболевания (PFS)

[00204] Второстепенные конечные точки

a. Общая выживаемость OS

b. Процент пациентов с объективным ответом (ORR)

c. Длительность ответа (DoR)

d. Процент пациентов с улучшением клинических показателей (CBR)

e. Безопасность и переносимость

f. Фармакокинетика (PK)

g. Качество жизни (QoL)

[00205] **Пример 4: Экспериментальное клиническое испытание по изучению комбинации элацестранта с абемациклибом по сравнению с абемациклибом отдельно для лечения ER+/HER2- распространенного рака молочной железы**

[00206] *Обзор исследования*

[00207] Это международное, многоцентровое, рандомизированное, с активным контролем, двойное слепое клиническое исследование фазы 3, в котором сравнивают эффективность и безопасность элацестранта в комбинации с абемациклибом и абемациклиба отдельно у субъектов с ER+/HER2- распространенным/метастатическим раком молочной железы, которые получили предшествующую системную противораковую терапию, включая в себя ≤ 2 предшествующих химиотерапии по поводу mBC, разрешенной для их распространенного/метастатического заболевания, за исключением ингибитора CDK4/6 или SERD. Основная цель - продемонстрировать, что комбинация элацестранта с абемациклибом превосходит абемациклиб отдельно в продлении PFS.

[00208] Приблизительно 500 субъектов (HR <0,7) будут рандомизированы 2:1 для получения следующего:

- a. Элацестрант + абемациклиб
- b. Абемациклиб

[00209] Элацестрант: доза TBD (вплоть до 400 мг), перорально один раз в день по непрерывной схеме введения доз.

[00210] Абемациклиб: 150 мг, два раза в день по непрерывной ежедневной схеме в комбинации или 200 мг перорально два раза в день в качестве монотерапии.

[00211] *Конечные точки:*

[00212] Основная конечная точка

- a. Выживаемость без прогрессирования заболевания (PFS)

[00213] Второстепенные конечные точки

- a. Общая выживаемость OS
- b. Процент пациентов с объективным ответом (ORR)
- c. Длительность ответа (DoR)
- d. Процент пациентов с улучшением клинических показателей (CBR)
- e. Безопасность и переносимость
- f. Фармакокинетика (PK)
- g. Качество жизни (QoL)

ДРУГИЕ ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

[00214] Все публикации и патенты, упомянутые в настоящем раскрытии, включены в настоящий документ посредством ссылки в той же степени, как если бы каждая отдельная публикация или патентная заявка были специально и индивидуально указаны для включения посредством ссылки. Если значение терминов в любом из патентов или публикаций, включенных посредством ссылки, противоречит значению терминов, используемых в настоящем раскрытии, предполагается, что значение терминов в настоящем раскрытии является определяющим. Кроме того, предшествующее обсуждение раскрывает и описывает просто иллюстративные варианты осуществления настоящего изобретения. Специалист в настоящей области техники легко поймет из такого обсуждения и из прилагаемых графических материалов и формулы изобретения, что в них могут быть внесены

различные изменения, модификации и вариации, не выходящие за рамки сущности и объема настоящего изобретения, как определено в следующей формуле изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения рака молочной железы у пациента, предусматривающий введение пациенту терапевтической комбинации, содержащей элацестрант или его фармацевтически приемлемую соль и абемациклиб или его фармацевтически приемлемую соль.
2. Способ по п. 1, при котором пациент представляет собой женщину в постменопаузе.
3. Способ по п. 1, при котором пациент не получил предшествующую терапию с помощью ингибитора CDK4/6 или SERD.
4. Способ по п. 1, при котором рак молочной железы у пациента прогрессировал на предшествующей эндокринной терапии.
5. Способ по п. 1, при котором рак молочной железы у пациента представляет собой ER+ рак молочной железы.
6. Способ по п. 5, при котором рак молочной железы у пациента представляет собой HER2- рак молочной железы.
7. Способ по п. 1, при котором рак молочной железы у пациента представляет собой распространенный или метастатический рак молочной железы.
8. Способ по п. 1, при котором элацестрант вводят пациенту в дозе, составляющей 200-500 мг/день.
9. Способ по п. 8, при котором элацестрант вводят пациенту в дозе, составляющей 250-450 мг/день.
10. Способ по п. 9, при котором элацестрант вводят пациенту в дозе, составляющей приблизительно 300 мг/день.

11. Способ по п. 10, при котором элацестрант вводят пациенту в дозе, составляющей приблизительно 300 мг/день, за одно введение в день.

12. Способ по п. 9, при котором элацестрант вводят пациенту в дозе, составляющей приблизительно 400 мг/день.

13. Способ по п. 12, при котором элацестрант вводят пациенту в дозе, составляющей приблизительно 400 мг/день, за одно введение в день.

14. Способ по п. 1, при котором абемациклиб вводят пациенту в дозе, составляющей 150-400 мг/день.

15. Способ по п. 14, при котором абемациклиб вводят пациенту в дозе, составляющей приблизительно 200 мг/день.

16. Способ по п. 15, при котором абемациклиб вводят пациенту в дозе, составляющей приблизительно 200 мг/день, за два введения в день.

17. Способ по п. 16, при котором абемациклиб вводят пациенту в дозе, составляющей приблизительно 100 мг два раза в день.

18. Способ по п. 14, при котором абемациклиб вводят пациенту в дозе, составляющей приблизительно 300 мг/день.

19. Способ по п. 18, при котором абемациклиб вводят пациенту в дозе, составляющей приблизительно 300 мг/день, за два введения в день.

20. Способ по п. 19, при котором абемациклиб вводят пациенту в дозе, составляющей приблизительно 150 мг два раза в день.

21. Способ по п. 1, при котором элацестрант вводят пациенту в дозе, составляющей приблизительно 400 мг/день, и абемациклиб вводят пациенту в дозе, составляющей приблизительно 300 мг/день.

22. Способ по п. 21, при котором абемациклиб вводят пациенту в дозе, составляющей 150 мг два раза в день.

23. Способ по п. 1, при котором элацестрант вводят пациенту в дозе, составляющей приблизительно 300 мг/день, и абемациклиб вводят пациенту в дозе, составляющей приблизительно 300 мг/день.

24. Способ по п. 23, при котором абемациклиб вводят пациенту в дозе, составляющей 150 мг два раза в день.

25. Способ по п. 1, при котором элацестрант вводят пациенту в дозе, составляющей приблизительно 300 мг/день, и абемациклиб вводят пациенту в дозе, составляющей приблизительно 200 мг/день.

26. Способ по п. 25, при котором абемациклиб вводят пациенту в дозе, составляющей 100 мг два раза в день.

27. Способ по п. 1, при котором элацестрант вводят пациенту в дозе, которая является максимально переносимой дозой для пациента.

28. Способ по п. 1, при котором абемациклиб вводят пациенту в дозе, которая является максимально переносимой дозой для пациента.

29. Способ по п. 1, при котором у пациента наблюдается большее время выживаемости без прогрессирования заболевания по сравнению с пациентом, которому вводили комбинацию летрозол и абемациклиба, комбинацию анастрозола и абемациклиба или комбинацию фулвестранта и абемациклиба.

30. Способ по п. 29, при котором рак молочной железы представляет собой ER+/HER2- распространенный или метастатический рак молочной железы, и пациент испытывал прогрессирование заболевания на предшествующей адъювантной или метастатический эндокринной терапии или после нее, и не получил предшествующее лечение с помощью ингибитора CDK4/6 или SERD.

31. Способ по п. 29, при котором пациенту, которому вводили комбинацию летрозолола и абемациклиба, вводили 2,5 мг летрозолола один раз в день и 125 мг абемациклиба два раза в день.

32. Способ по п. 29, при котором пациенту, которому вводили комбинацию анастрозолола и абемациклиба, вводили 1 мг анастрозолола один раз в день и 125 мг абемациклиба два раза в день.

33. Способ по п. 29, при котором пациенту, которому вводили комбинацию фулвестранта и абемациклиба, вводили инъекцию 500 мг фулвестранта в виде двух 5 мл инъекций внутримышечно в ягодичы (ягодичная область), со скоростью, составляющей 1-2 минуты на инъекцию, одну в каждую ягодичу, в дни 1, 15 и 29 и затем один раз в месяц, и 125 мг абемациклиба два раза в день.

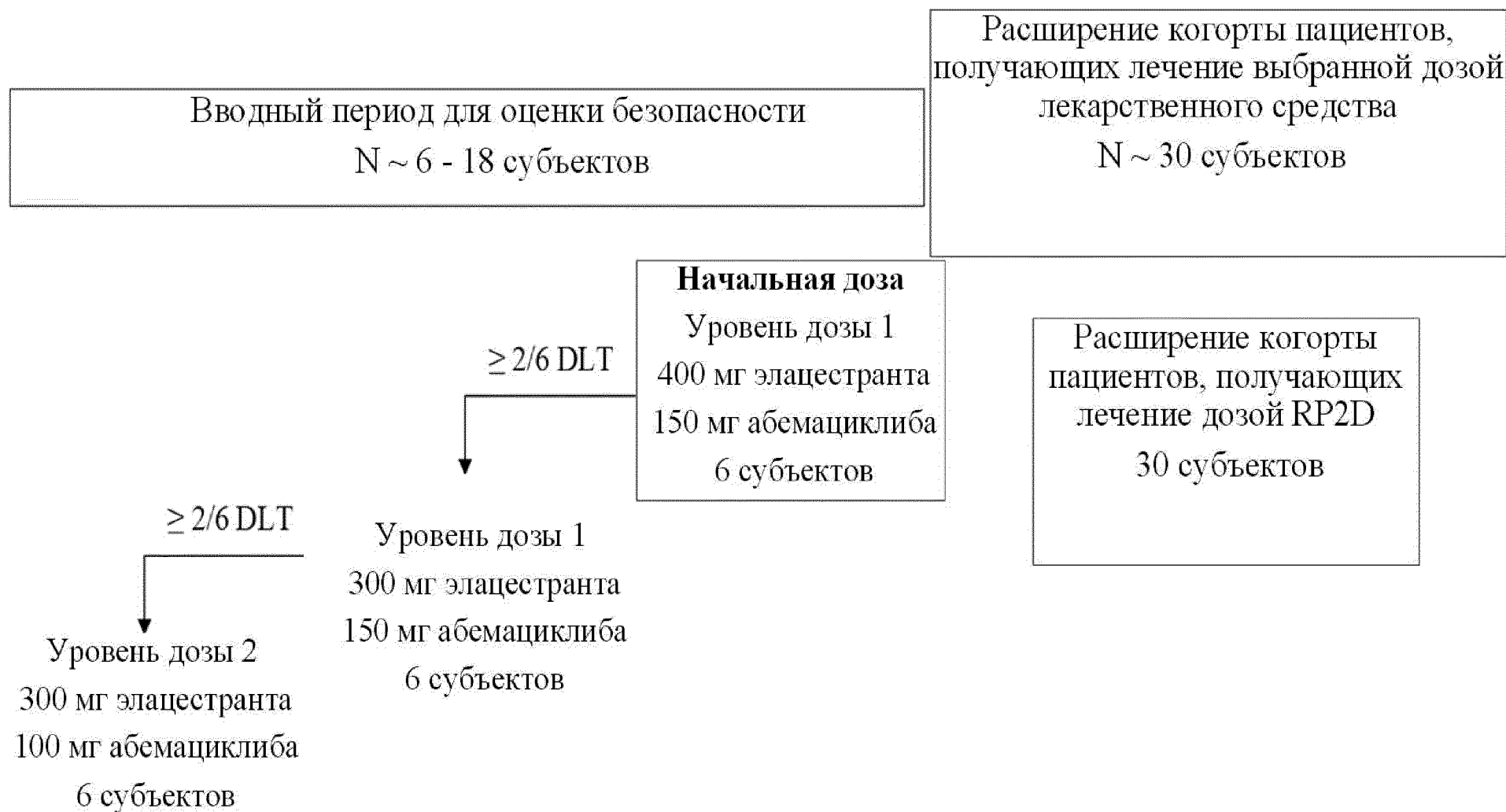
34. Способ по п. 29, при котором у пациента наблюдается большее время выживаемости без прогрессирования заболевания по сравнению с пациентом, которому вводили комбинацию летрозолола и абемациклиба, и причем рак молочной железы представляет собой ER+/HER2- распространенный или метастатический рак молочной железы, и пациент не получил предшествующую системную противораковую терапию по поводу своего распространенного/метастатического заболевания и не получил предшествующее лечение с помощью ингибитора CDK4/6 или SERD.

35. Способ по п. 34, при котором пациенту, которому вводили комбинацию летрозолола и абемациклиба, вводили 2,5 мг летрозолола один раз в день и 125 мг абемациклиба два раза в день.

36. Способ по п. 1, при котором у пациента наблюдается большее время выживаемости без прогрессирования заболевания по сравнению с пациентом, которому вводили абемациклиб в качестве монотерапии.

37. Способ по п. 36, при котором рак молочной железы представляет собой ER+/HER2- распространенный или метастатический рак молочной железы, и пациент получил предшествующую системную противораковую терапию, включая в себя ≤ 2 предшествующие химиотерапии по поводу метастатического рака молочной железы, разрешенные для его распространенного или метастатического заболевания, и причем предшествующая системная противораковая терапия не включала в себя ингибитор CDK4/6 или SERD.

38. Способ по п. 36, при котором пациенту, которому вводили абемациклиб в качестве монотерапии, вводили 200 мг абемациклиба два раза в день.



ФИГУРА 1