



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 116847839 A

(43) 申请公布日 2023.10.03

(21) 申请号 202280012941.X

(22) 申请日 2022.02.14

(30) 优先权数据

63/149,947 2021.02.16 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2023.08.01

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2022/016254 2022.02.14

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/177835 EN 2022.08.25

(71) 申请人 基因泰克公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 C·梅特卡夫 林葵

M·A·哈夫纳

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

专利代理师 封新琴

(51) Int.Cl.

A61K 31/437 (2006.01)

权利要求书3页 说明书18页 附图3页

(54) 发明名称

使用包括GDC-9545和依帕他赛的组合疗法
治疗乳腺癌

(57) 摘要

本文提供了包括GDC-9545和依帕他赛的组
合疗法,其用于治疗局部晚期乳腺癌或转移性乳
腺癌。

1. 一种组合疗法,其包括在第一28天周期的第1至28天QD施用的GDC-9545或其药用盐和在所述第一28天周期的第1至21天QD施用的依帕他赛或其药用盐。

2. 根据权利要求1所述的组合疗法,其中以400mg的剂量施用依帕他赛或其药用盐。

3. 根据权利要求1或权利要求2所述的组合疗法,其中以约10mg至约100mg的量施用GDC-9545或其药用盐。

4. 根据权利要求1至3中任一项所述的组合疗法,其中以约10、30、50或100mg的量施用GDC-9545或其药用盐。

5. 根据权利要求1至4中任一项所述的组合疗法,其中以30mg的量施用GDC-9545或其药用盐。

6. 根据权利要求1至5中任一项所述的组合疗法,其中给药方案包括2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、30、36、42、48、54、60、66或72个周期。

7. 根据权利要求1至5中任一项所述的组合疗法,其中所述给药方案包括约2至72、2至66、2至60、2至54、2至48、2至42、2至36、2至30、2至24、2至18或2至12个周期。

8. 一种治疗患有雌激素受体阳性和HER2阴性局部晚期乳腺癌(1aBC)或转移性乳腺癌(mBC)的患者的雌激素受体阳性和HER2阴性1aBC或mBC的方法,所述方法包括向所述患者施用包括GDC-9545或其药用盐和依帕他赛或其药用盐的组合疗法,其中历经28天周期施用所述组合疗法。

9. 根据权利要求8所述的方法,其中所述组合疗法进一步包括给药方案,所述给药方案包括:

(i) 在第一28天周期的第1至28天QD施用GDC-9545或其药用盐;以及

(ii) 在所述第一28天周期的第1至21天QD施用依帕他赛或其药用盐。

10. 根据权利要求8或权利要求9所述的方法,其中以400mg的剂量施用依帕他赛或其药用盐。

11. 根据权利要求8至10中任一项所述的方法,其中以约10mg至约100mg的量施用GDC-9545或其药用盐。

12. 根据权利要求8至11中任一项所述的方法,其中以约10、30、50或100mg的量施用GDC-9545或其药用盐。

13. 根据权利要求8至11中任一项所述的方法,其中以30mg的量施用GDC-9545或其药用盐。

14. 根据权利要求8至13中任一项所述的方法,其中所述给药方案包括2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、30、36、42、48、54、60、66或72个周期。

15. 根据权利要求8至13中任一项所述的方法,其中所述给药方案包括约2至72、2至66、2至60、2至54、2至48、2至42、2至36、2至30、2至24、2至18或2至12个周期。

16. 根据权利要求8至15中任一项所述的方法,其中所述患者为绝经前患者。

17. 根据权利要求8至16中任一项所述的方法,其中所述患者为男性。

18. 根据权利要求8至17中任一项所述的方法,其中针对雌激素受体、前列腺素受体或Ki67中的一者或多者的突变的存在情况对所述患者进行测试。

19. 根据权利要求8至18中任一项所述的方法,其中所述患者患有包含磷酸酶与张力蛋

白同源物 (PTEN) 缺失的肿瘤。

20. 根据权利要求8至18中任一项所述的方法, 其中所述患者患有包含磷酸酶与张力蛋白同源物 (PTEN) 突变的肿瘤。

21. 根据权利要求8至19中任一项所述的方法, 其中所述患者患有包含对应于第E17、L52或Q79位的AKT1突变的肿瘤。

22. 根据权利要求8至21中任一项所述的方法, 其中与对照相比, 所述患者的不良事件 (AE) 减少。

23. 根据权利要求22所述的方法, 其中与所述对照相比, 所述患者的选自由以下项组成的组的一种或多种AE的严重程度降低: 疲乏、咳嗽、疼痛、关节痛、中性粒细胞减少症、心动过缓、腹泻、便秘、头晕、恶心、贫血、乏力、血小板减少症或瘙痒。

24. 根据权利要求22所述的方法, 其中与所述对照相比, 所述患者在施用所述组合疗法后具有相同水平或降低水平的心动过缓。

25. 根据权利要求8至24中任一项所述的方法, 其中与对照相比, 所述患者的总存活期 (OS) 增加。

26. 根据权利要求25所述的方法, 其中与对照相比, 所述患者的总存活期 (OS) 增加1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、14、16、18、20、24或更多个月。

27. 根据权利要求8至26中任一项所述的方法, 其中与对照相比, 对所述组合疗法的缓解持续时间增加。

28. 根据权利要求27所述的方法, 其中所述缓解持续时间增加至少1至3、2至6、3至8、4至10、5至12、6至15、8至20或1至24个月。

29. 根据权利要求8至28中任一项所述的方法, 其中与对照相比, 患者具有增加的无进展存活期。

30. 根据权利要求29所述的方法, 其中所述增加为至少2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、36、42、48、50、54、60、66或72个月。

31. 根据权利要求22至30中任一项所述的方法, 其中所述对照为单独施用的GDC-9545或其药用盐、单独施用的依帕他赛或其药用盐。

32. 根据权利要求8至31中任一项所述的方法, 其中所述患者在施用所述组合疗法之前未接受过先前的化学疗法。

33. 根据权利要求8至31中任一项所述的方法, 其中所述患者先前已使用他莫西芬进行治疗。

34. 根据权利要求8至31中任一项所述的方法, 其中所述患者在施用所述组合疗法之前先前已使用PI3K抑制剂或mTOR抑制剂进行治疗。

35. 根据权利要求8至31中任一项所述的方法, 其中所述患者先前未使用芳香酶抑制剂或CDK4/6抑制剂或其组合进行治疗。

36. 一种试剂盒, 其包括根据权利要求1所述的组合疗法和使用说明书。

37. 根据权利要求36所述的试剂盒, 其中GDC-9545或其药用盐和依帕他赛或其药用盐是共同配制的。

38. 包括GDC-9545或其药用盐和依帕他赛或其药用盐的组合疗法用于治疗1aBC或mBC的用途。

39. 包括GDC-9545或其药用盐和依帕他赛或其药用盐的组合疗法用于制备药物的用途,所述药物用于治疗1aBC或mBC。

40. 根据权利要求38或39所述的用途,其中所述组合疗法包括给药方案,所述给药方案包括:(i)在第一28天周期的第1至28天QD施用30mg GDC-9545或其药用盐;以及(ii)在所述第一28天周期的第1至21天施用依帕他赛或其药用盐。

41. 根据权利要求38至41中任一项所述的用途,其中所述组合疗法用于治疗1aBC。

42. 根据权利要求38至41中任一项所述的用途,其中所述组合疗法用于治疗mBC。

43. 一种在患有1aBC或mBC的患者中抑制肿瘤生长的方法,所述方法包括在一个或多个28天周期中施用包括GDC-9545或其药用盐和依帕他赛或其药用盐的组合疗法。

44. 一种在患有1aBC或mBC的患者中产生或改善肿瘤消退的方法,所述方法包括在一个或多个28天周期中施用包括GDC-9545或其药用盐和依帕他赛或其药用盐的组合疗法。

使用包括GDC-9545和依帕他赛的组合疗法治疗乳腺癌

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本非临时专利申请要求与2021年2月16日提交的美国临时专利申请第63/149,947号的权益,该临时专利申请通过引用整体并入本文中并且用于所有目的。

技术领域

[0003] 本文提供用于治疗乳腺癌的包括GDC-9545或其药用盐和依帕他赛或其药用盐的组合疗法。

背景技术

[0004] 乳腺癌是女性中诊断最频繁的癌症,2018年报告全球新发病例估计为210万例(Bray等人CA Canver J Clin 2018;68:394-424)。乳腺癌约占所有癌症死亡人数的12%(约627,000例)。乳腺癌死亡率因地理区域而异,在世界较发达的地区观察到更有利的存活率(与上述相同)。

[0005] 乳腺癌的初始治疗通常以乳腺癌细胞上发现的分子标记的存在为指导。这些标记用于鉴别乳腺癌亚型,并基于肿瘤激素受体含量(雌激素受体(ER)/孕酮受体(PR))的存在来协助开发治疗方法。具有雌激素受体- α (ER- α)表达的激素受体阳性(HR+)乳腺癌占有浸润性乳腺癌的70%。肿瘤中的PR表达为ER- α 信号传导的另一种标记。内分泌药物是用于下调HR+乳腺癌的ER信号传导的标准治疗方法。

[0006] 人类表皮生长因子受体2(HER2)是一种跨膜受体酪氨酸激酶,在20%的乳腺癌中扩增或过表达。HER2-阳性乳腺癌治疗方案包括HER2定向疗法(抗HER2抗体和酪氨酸激酶抑制剂)。

[0007] 并非所有HR+乳腺癌都对ET做出最佳反应。可导致HR+乳腺癌原发性和/或继发性激素耐药性的机制包括激素受体表达的减少或丧失或生长因子信号传导通路上调,诸如表皮生长因子受体或HER2、MAPK或PI3K/Akt/mTOR通路。最近,已在转移性ER阳性(ER+)肿瘤中鉴别出编码雌激素受体(ESR1)的基因突变,并且与对抗雌激素疗法的耐药性相关联。

[0008] 据此,迫切需要用于治疗复发性或耐药性ER阳性乳腺癌的临床活性剂。

发明内容

[0009] 本文提供上述问题和本领域中其他问题的解决方案。

[0010] 通过参考旨在举例说明非限制性实施例的详细描述和实例,可更完全地理解本发明的这些实施例。

附图说明

[0011] 图1描绘了GDC-9545和依帕他赛(ipatasertib)一起在各种HR+细胞系中的组合益处。在测试的9种细胞系中的4种中显示出功效系统性提高。

[0012] 图2描绘了GDC-9545和依帕他赛一起在各种HR+细胞系中的协同反应,该协同反应

以超过Bliss指数的量表示。在测试的9种细胞系中的4种中显示出功效系统性提高。

[0013] 图3描绘了GDC-9545和GDC-0068的单剂量反应, HAS过量<-0.1。在测试的9种细胞系中的5种中显示出组合益处。GDC-0068=依帕他赛。

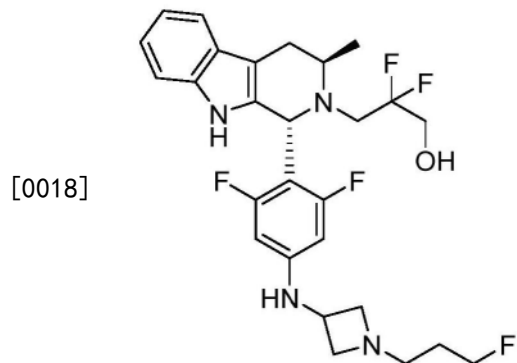
具体实施方式

[0014] 除非另有定义, 否则本文所用的全部技术和科学术语具有与本发明所属领域普通技术人员通常理解的含义。参见, 例如, Singleton等人, DICTIONARY OF MICROBIOLOGY AND MOLECULAR BIOLOGY 2nd ed., J.Wiley&Sons (New York, NY 1994); Sambrook等人, MOLECULAR CLONING, A LABORATORY MANUAL, Cold Springs Harbor Press (Cold Springs Harbor, NY 1989)。类似于或等效于本文所述的那些的任意方法、装置和材料均可用于实施本发明。

[0015] 提供下述定义以便于理解本文中频繁使用的某些术语, 但并非意在限制本公开的范围。本文中参考的全部参考文献均通过引用整体并入。

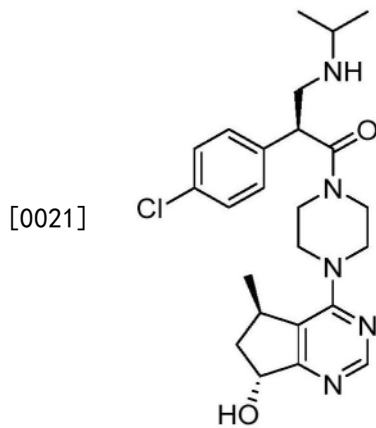
[0016] 如本文所用, 除非另有规定, 否则当术语“约”和“大约”指组合物或剂型的成分的剂量、量或重量百分比时, 意指本领域普通技术人员所公认的提供与自该指定的剂量、量或重量百分比获得的药理效果等效的剂量、量或重量百分比。该效剂量、量或重量百分比可处于该指定剂量、量或重量百分比的30%、20%、15%、10%、5%、1%或更小范围以内。

[0017] “GDC-9545”指具有以下结构的化合物:



[0019] 具有化学名3-((1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-((1-(3-氟丙基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氢-2H-吡啶并[3,4-b]咪唑-2-基)-2,2-二氟丙-1-醇, 包括其药用盐。在一个实施例中, GDC-9545为酒石酸盐。如本文所用, “GDC-9545”指GDC-9545的游离碱和药用盐(包括其酒石酸盐)。GDC-9545也被称为giredestrant。

[0020] “依帕他赛”指具有以下结构的化合物:



[0022] 具有化学名(S)-2-(4-氯苯基)-1-(4-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-3-(异丙基氨基)丙-1-酮,包括其药用盐。在一个实施例中,依帕他赛是非晶单盐酸盐。如本文所用,“依帕他赛”指依帕他赛的游离碱和药用盐(包括其单盐酸盐)。

[0023] “总存活期(Overall survival)”或“OS”指从加入至因任何原因死亡的时间。

[0024] “客观缓解(Objective Response)”指研究者根据RECIST v1.1确定的完全缓解或部分缓解。

[0025] “客观缓解率”或“ORR”指研究者根据RECIST v1.1测定的具有经确认的间隔 ≥ 4 周的两连续完全缓解或部分缓解的患者百分比。

[0026] “疾病进展时间”或“TTP”指从随机分组至客观肿瘤进展的时间。

[0027] “缓解持续时间”或“DOR”指从档案化客观缓解首次出现至研究者根据RECIST v1.1确定的疾病进展或任何原因造成的死亡的时间,以先发生者为准。

[0028] “无进展存活期”或“PFS”指从加入至首次记录研究者根据RECIST v1.1确定的疾病进展发生的日期或任何原因造成的死亡的时间,以先发生者为准。

[0029] “疾病控制率(Disease Control Rate)”或“DCR”指研究者使用RECIST v1.1确定的具有至少12周的病情稳定或CR或PR的患者比例。

[0030] “临床获益率(Clinical benefit rate)”或“CBR”指研究者根据RECIST v1.1确定的疾病稳定至少24周的或具有经证实的完全或部分缓解的患者百分比。

[0031] “完全缓解(Complete response)”或“CR”指所有靶病灶和非靶病灶的消失以及(若适用)肿瘤标记的水平正常化。

[0032] “部分缓解”或“非CR/非PD”指一个或多个非靶病灶持续存在和/或(若适用)肿瘤标记的水平维持高于正常限值。PR也可指靶病灶直径之和减小 $\geq 30\%$,不存在CR、新病灶以及非靶病灶的明确进展。

[0033] “疾病进展”或“PD”指靶病灶直径之和增加 $\geq 20\%$ 、非靶病灶的明确进展、和/或新病灶的出现。

[0034] “疾病稳定”或“SD”指既无符合CR或PR的充分缩小,也无符合PD的肿瘤生长的充分增加。

[0035] 术语“局部晚期乳腺癌”指从乳腺癌开始扩散到附近的组织或淋巴结,但没有扩散到身体其他部位的癌症。

[0036] 术语“转移性乳腺癌”指已从乳房扩散到身体的其他部位(例如骨骼、肝、肺或大

脑)的癌症。转移性乳腺癌也可以称为IV期乳腺癌。

[0037] 术语“治疗”指设计为在临床病理学进程中改变被治疗的患者或细胞的天然进程的临床干预。所需治疗效果包括降低疾病进展速率、改善或缓和疾病状态以及缓解或改善预后。例如,若与本文所述的乳腺癌相关的一种或多种症状被减轻或消除,包括但不限于,减少癌细胞的增殖或摧毁癌细胞、减低该疾病所致的症状、增加那些患该疾病者的生活质量、减低治疗该疾病所需的其他药物治疗剂量和/或延长患者的存活期,则该患者得以成功“治疗”。

[0038] 术语“延迟疾病的进展”指推迟、阻滞、减慢、减缓、稳定化和/或延缓本文所述的乳腺癌的发展。该延迟可具有不同的时间长度,取决于癌症和/或被治疗的患者的病史。如本领域技术人员所显而易见的,充分或显著的延迟实际上可以涵盖预防,因为该患者未发展出癌症。

[0039] “有效量”至少为实现本文所述的乳腺癌的可测量改善或预防所需的最小量。本文的有效量可根据诸如疾病状态、患者年龄、性别和体重以及该药剂于该患者体内引起期望反应的因素而改变。有效量也为该治疗的任意毒性或有害效果被治疗有益效果超过的量。有益或期望结果包括下列结果,诸如消除或降低风险、减轻严重程度、延迟疾病的发作(包括该疾病的生化、组织和/或行为症状,其并发症和该疾病发展过程中呈现的中间病理表型)、减低由该疾病引起的一种或多种症状、增加那些患该疾病者的生活质量、减低治疗该疾病所需的其他药物治疗剂量、诸如经由靶向提升另一药物治疗的疗效、延迟该疾病的进展和/或延长存活期。在一些实施例中,有效量的药物可具有以下效果:减少癌细胞数;减小肿瘤尺寸;抑制(即,减慢或终止)癌细胞浸润入周边器官中;抑制(即,减慢或终止)肿瘤转移;抑制(即,减慢或终止)肿瘤生长;和/或减轻与该病变相关的症状中的一者或多者。有效量可于一次或多次给药中施用。本文所述的药物、化合物、药物组合物或组合疗法的有效量可为足以直接或间接地完成治疗处理的量。如在临床背景下所理解的,药物、化合物或药物组合物的有效量可与或不与另一药物、化合物或药物组合物或组合疗法结合而达成。因此,可在施用一种或多种治疗剂的情况下考虑“有效量”,若单一药剂与一种或多种其他药剂结合而可达成或已经达成期望结果,则该单一药剂可视为以有效量给予。

[0040] 如本文所用,“E2抑制分数(E2-repressed score)”指反映预定基因集合的表达程度总合的数值,该预定基因组的抑制反映了雌激素受体(ER)通路的活性。

[0041] 如本文所用,“E2诱导分数(E2-induced score)”指反映预定基因组的合计表达水平的数值,该预定基因组的诱导反映了雌激素受体(ER)通路的活性。

[0042] 如本文所用,“ER通路活性分数(ER pathway activity score)”指反映E2诱导分数与E2抑制分数之间的数学差异的数值。

[0043] “施用期”或“周期”指包括施用本文所述的一种或多种药剂(即,GDC-9545或其药用盐或依帕他赛或其药用盐)的时间段以及任选的不包括施用本文所述的一种或多种药剂的时间段。例如,一个周期的总时长可为28天,并且包括施用一种或多种药剂21天以及7天的休止期。“休止期”指不施用本文所述的药剂(例如,GDC-9545或其药用盐或依帕他赛或其药用盐)中至少一者的时间段。在一个实施例中,休止期指本文所述的药剂(例如,GDC-9545或其药用盐或依帕他赛或其药用盐)中任何一个都不施用的时间段。如本文所提供的,在一些情况下,休止期可包括施用另一药剂,该另一药剂并非本文所述的GDC-9545或其药用盐

或依帕他赛或其药用盐。在此类情况下,于休止期施用另一药剂应不对施用本文所述的药剂造成干扰或损害。

[0044] “给药方案”指施用本文所述的药剂的包括一个或多个周期的时间段,其中每个周期可包括于不同时间点以不同的量施用本文所述的药剂。

[0045] “QD”指每天一次施用化合物。

[0046] “PO”指口服施用本文所述药剂。

[0047] 分级的不良事件指如通过NCI CTCAE建立的严重程度分级表。在一个实施例中,不良事件根据下表分级。

| 等级 | 严重程度 |
|----|--|
| 1 | 轻度: 无症状或轻度症状; 仅临床或诊断性观察; 或未指示干预 |
| 2 | 中度: 指示进行最小、局部或非侵入性干预; 或与限制年龄相适应的日常生活的工具性活动 ^a |
| 3 | 重度或具有医学意义, 但不会立即危及生命; 指示住院治疗或延长住院时间; 致残; 或限制日常生活的自我护理活动 ^{b,c} |
| 4 | 指示有危及生命的后果或急需干预 ^d |
| 5 | 与不良事件有关的死亡 ^d |

[0049] 组合疗法

[0050] 本文提供包括GDC-9545或其药用盐(例如,GDC-9545·酒石酸盐)和依帕他赛或其药用盐(例如,依帕他赛单盐酸盐)的组合疗法。在一个实施例中,本文所述的组合疗法可用于治疗本文所述的某些类型的乳腺癌。本文所提供的方面为一种组合疗法,该组合疗法包括在第一28天周期的第1至28天,每天一次(QD)施用GDC-9545或其药用盐,以及在该第一28天周期的第1至21天,每天一次(QD)施用依帕他赛或其药用盐。

[0051] 在本文所述的组合疗法的一个实施例中,GDC-9545或其药用盐以固定剂量QD施用。在一个实施例中,施用为口服施用(PO),其中GDC-9545或其药用盐被配制为片剂或胶囊。在一个实施例中,GDC-9545或其药用盐以每天一次(QD)约1mg至100mg、1mg至50mg、1mg至30mg、10mg至100mg、10mg至50mg或10mg至30mg的量施用。在另一实施例中,GDC-9545或其药用盐以约1、5、10、15、20、25、30、50或100mg的量施用。在又另一实施例中,GDC-9545或其药用盐以约10、30、50或100mg的量施用。在又另一实施例中,GDC-9545或其药用盐以约30mg的量施用。

[0052] 在本文所述的组合疗法的一个实施例中,依帕他赛以400mg的量施用。此类施用可以单个剂量(即,单个或多个丸剂)进行。在一个实施例中,当本文所述的患者经历不良事件时,将依帕他赛的剂量降低至300mg或200mg。依帕他赛可以PO QD的方式施用,如本文所述。

[0053] 本文所述的组合疗法可提供为包括一种或多种用于施用的药剂的试剂盒。在一个实施例中,试剂盒包括用于与本文所述的依帕他赛组合施用的GDC-9545或其药用盐。在另一实施例中,试剂盒包括与依帕他赛包装在一起的GDC-9545或其药用盐,其中该试剂盒包括分开的每种药剂的配制剂量。在又另一实施例中,试剂盒包括与依帕他赛共同配制的GDC-9545或其药用盐。

[0054] 在一个实施例中,在试剂盒中以预备好施用或例如作为预备好口服的片剂/胶囊的形式供应本文所述的组合疗法的药剂。本文所公开的试剂盒可包括使用说明书诸如包装说明书。在一个实施例中,该使用说明书是包装说明书-试剂盒中每一种药剂一份。

[0055] 进一步提供用于实施本文中详述的方法的试剂盒,其包括如本文所述的组合疗法和用于治疗如本文所述的乳腺癌的使用说明书。

[0056] 在一个实施例中,本文所述的组合疗法可用于治疗雌激素受体阳性(ER+)、人类表皮生长因子受体2阴性(HER2-)的乳腺癌。在另一实施例中,本文所述的组合疗法可用于治疗ER+、HER2-局部晚期乳腺癌(1aBC)或ER+、HER2-转移性乳腺癌(mBC)。在一个此类实施例中,本文所述的组合疗法可用于治疗ER+、HER2-1aBC。在一个此类实施例中,本文所述的组合疗法可用于治疗ER+、HER2-mBC。

[0057] 治疗方法

[0058] 本文提供治疗患有ER+、HER2-1aBC或mBC的患者的此类癌症的方法。本文所提供的方面为一种治疗患有如本文所述的1aBC或mBC此类癌症的患者的方法(I1),其中该方法包括向该患者施用包括GDC-9545或其药用盐和依帕他赛的组合疗法。在本文提供的方法(I1)的一个实施例中,该方法用于治疗1aBC。在本文提供的方法(I1)的另一实施例中,该方法用于治疗mBC。

[0059] 本文进一步提供一种治疗患有如本文所述的1aBC或mBC此类癌症的患者的方法(I2),其中该方法包括向该患者施用包括给药方案的本文所述的组合疗法,该给药方案包括:(i)在第一28天周期的第1至28天,每天一次(QD)施用GDC-9545或其药用盐;以及(ii)在第一28天周期的第1至21天,每天一次(QD)施用依帕他赛。在本文提供的方法(I2)的一个实施例中,该方法用于治疗1aBC。在本文提供的方法(I2)的另一实施例中,该方法用于治疗mBC。

[0060] 在方法I1或I2的一个实施例中,GDC-9545或其药用盐以固定剂量QD施用。在一个实施例中,施用为口服施用(PO),其中GDC-9545或其药用盐被配制为片剂或胶囊。在一个实施例中,GDC-9545或其药用盐以每天一次(QD)约1mg至100mg、1mg至50mg、1mg至30mg、10mg至100mg、10mg至50mg或10mg至30mg的量施用。在另一实施例中,GDC-9545或其药用盐以约1、5、10、15、20、25、30、50或100mg的量施用。在又另一实施例中,GDC-9545或其药用盐以约10、30、50或100mg的量施用。在又另一实施例中,GDC-9545或其药用盐以约30mg的量施用。

[0061] 在方法I1或I2的一个实施例中,依帕他赛以400mg的量施用。此类施用可以单个剂量(即,单个或多个丸剂)进行。在一个实施例中,当本文所述的患者经历与依帕他赛治疗相关联的不良事件时或在例如患者在治疗期间对依帕他赛的剂量不耐受的情况下,将依帕他赛的剂量降低至300mg或200mg。依帕他赛可以PO QD的方式施用,如本文所述。

[0062] 本文还进一步提供一种治疗患有1aBC或mBC的患者的此类癌症的方法(I3),其中该方法包括向该患者施用包括给药方案的本文所述的组合疗法,该给药方案包括:(i)在第一28天周期的第1至28天,每天一次(QD)施用30mg GDC-9545或其药用盐;以及(ii)在第一28天周期的第1至21天,每天一次(QD)施用400mg依帕他赛。在一个此类实施例中,给药方案包括如本文所述的2个或更多个周期。在本文提供的方法(I3)的一个实施例中,该方法用于治疗1aBC。在本文提供的方法(I3)的另一实施例中,该方法用于治疗mBC。

[0063] 在方法I1、I2和I3的一个实施例中,癌症为无法手术的局部晚期(1aBC)或转移性ER+乳腺癌(mBC)。

[0064] 在方法I1、I2和I3的一个实施例中,GDC-9545或其药用盐和依帕他赛的组合无需与促性腺激素释放激素(GnRH)促效剂组合施用(治疗)。

[0065] 在方法I1、I2和I3的一个实施例中,可降低依帕他赛的施用量。在一个此类实施例中,依帕他赛的剂量在最多总共2次降低中降低100mg(即,降至300mg QD或降至200mg QD)。在方法I1、I2和I3的一个实施例中,组合疗法(GDC-9454或其药用盐或依帕他赛)中一种药剂的施用可中断最长28天。在方法I1、I2和I3的一个实施例中,不降低GDC-9545的剂量。

[0066] 本文提供的治疗乳腺癌的方法I1、I2和I3可包括施用本文所述的组合疗法作为给药方案的一部分。在一个实施例中,给药方案包括一个或多个周期。在另一实施例中,给药方案包括至少2个周期。在本文提供的另一方面中,给药方案包括2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、30、36、42、48、54、60、66或72个周期。在又另一实施例中,给药方案包括约2至72、2至66、2至60、2至54、2至48、2至42、2至36、2至30、2至24、2至18或2至12个周期。在一个实施例中,给药方案包括以任意数量的周期施用本文所述的组合疗法,直到期望缓解(例如OR、PFS、OS、ORR、DOR、CBR)达到期望结果(例如于本文所述的对照相比,OR、PFS、OS、ORR、DOR、CBR提升)。在另一实施例中,给药方案包括以任何数量的周期施用本文所述的组合疗法,直到产生毒性或患者经历一个或多个阻止进一步施用的不良事件(AE)。在又另一实施例中,给药方案包括以任何数量的周期施用本文所述的组合疗法,直到疾病进展。

[0067] 在本文所述的方法的一个实施例中,患者为绝经后女性。

[0068] 在本文所述的方法的另一实施例中,患者为绝经前或围绝经期(即,非绝经后)女性。在一个此类实施例中,以LHRH促效剂结合本文所述的组合疗法治疗患者。LHRH促效剂治疗可在第1个周期的第1天的前28天开始。在一个实施例中,在每个周期的第1天施用LHRH促效剂。

[0069] 在本文所述的方法的另一实施例中,患者为男性。在一个此类实施例中,以LHRH促效剂结合本文所述的组合疗法治疗患者。

[0070] 在本文所述的方法的一个实施例中,已对本文所述的患者的雌激素受体、前列腺素受体或Ki67的存在进行了测试。在本文所述的方法的一个实施例中,本文所述的患者有曾患根据美国临床肿瘤学会/美国病理学家学会的指南的ER阳性肿瘤的纪录。在一个此类实施例中,本文所述的患者有曾患HER2阴性肿瘤的纪录。

[0071] 在本文所述的方法的一个实施例中,本文所述患者未接受过治疗。在一个此类实施例中,本文所述的患者在施用本文所述的组合疗法前未接受过先前化学治疗。在本文所述的方法的另一实施例中,本文所述的患者先前未使用芳香酶抑制剂或CDK4/6抑制剂(例如,帕博西尼(palbociclib)、阿贝西尼(abemaciclib)或瑞博西尼(ribociclib))或其组合进行治疗。在一个此类实施例中,芳香酶抑制剂为阿那曲唑(anastrozole)、依西美坦(xemestane)或来曲唑(letrozole)。在一个实施例中,本文所述的患者先前未使用来曲唑或帕博西尼或其组合进行治疗。在本文所述的又另一实施例中,本文所述的患者先前未使用SERD(例如氟维司群(fulvestrant))或他莫西芬(tamoxifen)进行治疗。在本文所述的方法的另一实施例中,患者先前未使用AKT抑制剂进行治疗。

[0072] 在本文所述的方法的一个实施例中,于施用本文所述的组合疗法之前,患者曾用一种或多种癌症疗法治疗。在另一实施例中,本文所述的患者在施用该组合疗法之前先前已使用PI3K抑制剂或mTOR抑制剂进行治疗。在另一实施例中,本文所述的患者先前已使用氟维司群进行治疗。

[0073] 在本文所述的方法的一个实施例中,患者患有对于一种或多种癌症疗法具有耐药性的本文所述的乳腺癌。在本文所述的方法的一个实施例中,对癌症疗法的耐药性包括癌症复发或难治性癌症。复发可指癌症于治疗之后在原始位点或新位点再次出现。在本文所述的方法的一个实施例中,对癌症疗法的耐药性包括该癌症于使用抗癌疗法治疗期间的进展。在本文所述的方法的一些实施例中,对癌症疗法的耐药性包括不对治疗产生缓解的癌症。该癌症可于治疗开始时具有耐药性或其可于治疗过程中变为具有耐药性。在本文所述的方法的一些实施例中,该癌症处于早期或晚期。

[0074] 尽管不存在标准的治疗方案或程序,但全身化学治疗被认为是mBC患者的一种护理标准(SOC)。在本文所述的方法的一个实施例中,本文所述的患者在施用该组合疗法之前先前已使用选自以下项组成的组的疗法中的一种或多种疗法进行治疗:阿那曲唑、来曲唑、依西美坦、依维莫司(everolimus)、帕博西尼和来曲唑、氟维司群、曲妥珠单抗(trastuzumab)和帕妥珠单抗(pertuzumab)或其组合。

[0075] 在本文所述的方法的一个实施例中,本文所述的患者可患如本文所述的对选自由以下项组成的组的单药疗法中的一种或多种疗法有耐药性的1aBC或mBC:阿那曲唑、来曲唑、依西美坦、依维莫司、帕博西尼和来曲唑、氟维司群、曲妥珠单抗和帕妥珠单抗或其组合。

[0076] 在本文所述的方法的一个实施例中,于施用本文所述的组合疗法之前,本文所述的患者可经历外科手术治疗诸如,举例而言,乳房保留手术(即,乳房肿瘤切除术,其重点在于移除具有边缘的原发性肿瘤)或更为扩大(即,乳房切除术,其目的为完全移除全部乳房组织)。在本文所述的方法的另一实施例中,本文所述的患者可于使用本文所述的组合疗法治疗之后经历外科手术治疗。

[0077] 放射治疗也于术后施用至乳房/胸壁和/或区域淋巴结,其目标为杀伤术后遗留的微小癌细胞。在乳房保留手术的情况下,放射施用至剩余乳房组织,有时施用至区域淋巴结(包括腋淋巴结)。在乳房切除术的情况下,若存在预测局部复发风险较高的因素,则仍可施用放射。在本文提供的方法的一些实施例中,本文所述的患者可在施用本文所述的组合疗法之前已接受过放射治疗。在本文提供方法的其他实施例中,本文所述的患者可在施用本文所述的组合疗法之后接受放射治疗。

[0078] 在本文所述的方法的一些实施例中,本文所述的患者在施用本文所述的组合疗法之前的5年内没有其他恶性肿瘤病史。在本文所述的方法的一些实施例中,本文所述的患者未患有活动性炎症性肠病、慢性腹泻、短肠综合征或包括胃部切除在内的大型上消化道手术。在本文所述的方法的一些实施例中,本文所述的患者未患有心脏病或心功能障碍。

[0079] 在本文所述的方法的一个实施例中,与对照(例如,非治疗、护理标准(SOC)治疗或单独使用本文所述的一种药剂(例如,GDC-9545或依帕他赛)进行治疗)相比,根据本文提供的方法的组合疗法的治疗可增加患者的OS。在本文所述的方法的一个实施例中,与对照(例如,非治疗、护理标准(SOC)治疗或单独使用本文所述的一种药剂(例如,GDC-9545或依帕他赛)进行治疗)相比,根据本文提供的方法的组合疗法的治疗的患者的OS可比对照增加1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、14、16、18、20、24或更多个月。

[0080] 在本文所述的方法的一个实施例中,根据本文所提供的方法使用组合疗法治疗增加患者的ORR的量。在一个此类实施例中,与对照相比,根据本文提供的方法的组合疗法的

治疗致使有更多患者呈现完全缓解(CR)或部分缓解(PR)。在本文所述的方法的另一实施例中,根据本文所提供的方法使用组合疗法治疗之后,增加患者的TTP。在本文所述的方法的又一实施例中,与对照(例如,非治疗、护理标准(SOC)治疗、单独使用本文所述的一种药剂(例如,GDC-9545或依帕他赛)进行治疗)相比,组合疗法的缓解持续时间增加。在一个此类实施例中,缓解持续时间增加至少1至3、2至6、3至8、4至10、5至12、6至15、8至20或1至24个月。在本文所述的方法的又一实施例中,与对照(例如,非治疗、护理标准(SOC)治疗、单独使用GDC-9545进行治疗或单独使用依帕他赛进行治疗)相比,本文所述的患者的临床获益率增加。在本文所述的方法的又一实施例中,与对照(例如,非治疗、护理标准(SOC)治疗、单独使用GDC-9545进行治疗或单独使用依帕他赛进行治疗)相比,患者的无进展存活期增加。

[0081] 在本文所提供的方法的一个实施例中,根据本文所提供的方法使用组合疗法治疗之后,患者被诊断为具有CR。在本文所提供的方法的一个实施例中,根据本文所提供的方法使用组合疗法治疗之后,患者被诊断为具有PR。在本文所提供的方法的一个实施例中,根据本文所提供的方法使用组合疗法治疗之后,患者被诊断为具有SD。

[0082] 本文进一步提供包括GDC-9545或其药用盐和依帕他赛或其药用盐的本文所述的组合疗法在治疗如本文所述的1aBC或mBC的用途(U1)。在一个实施例中,提供包括GDC-9545或其药用盐和依帕他赛或其药用盐的本文所述的组合疗法用于治疗如本文所述的1aBC或mBC的用途(U2)。在一个实施例中,提供包括本文的GDC-9545或其药用盐和依帕他赛或其药用盐的本文所述的组合疗法用于治疗如本文所述的1aBC或mBC的用途(U3)。

[0083] 本文进一步提供包括如本文所述的GDC-9545或其药用盐和依帕他赛的本文所述的组合疗法在治疗如本文所述的mBC的用途(IU1)。本文还进一步提供包括本文所述的GDC-9545或其药用盐和依帕他赛的本文所述的组合疗法在治疗如本文所述的1aBC的用途(IU2)。

[0084] 本文还进一步提供包括本文所述的GDC-9545或其药用盐和依帕他赛的本文所述的组合疗法在治疗如本文所述的1aBC或mBC的用途(IU3),该组合疗法包括给药方案,该给药方案包括:(i)在第一28天周期的第1至28天,每天一次(QD)施用GDC-9545或其药用盐;以及(ii)在第一28天周期的第1至21天,每天一次(QD)施用依帕他赛。在本文所述的用途(IU3)的一个实施例中,组合疗法用于治疗1aBC。在本文所述的用途(IU3)的另一实施例中,组合疗法用于治疗mBC。

[0085] 本文还进一步提供包括本文所述的GDC-9545或其药用盐和依帕他赛的本文所述的组合疗法在治疗如本文所述的1aBC或mBC的用途(IU4),该组合疗法包括给药方案,该给药方案包括:(i)在第一28天周期的第1至28天,每天一次(QD)施用30mg GDC-9545或其药用盐;以及(ii)在第一28天周期的第1至21天,每天一次(QD)施用400mg依帕他赛。在一个此类实施例中,给药方案包括如本文所述的2个或更多个周期。在本文所述的用途(IU4)的一个实施例中,组合疗法用于治疗1aBC。在本文所述的用途(IU4)的另一实施例中,组合疗法用于治疗mBC。

[0086] 本文进一步提供包括GDC-9545或其药用盐和依帕他赛的本文所述的组合疗法在制造药物中的用途,该药物用于治疗如本文所述的1aBC或mBC(IM1)。本文还进一步提供包括GDC-9545或其药用盐和依帕他赛的本文所述的组合疗法在制造药物中的用途,该药物用

于治疗如本文所述的mBC (IM2)。本文进一步提供包括GDC-9545或其药用盐和依帕他赛的本文所述的组合疗法在制造药物中的用途,该药物用于治疗如本文所述的1aBC (IM3)。

[0087] 本文进一步提供包括GDC-9545或其药用盐和依帕他赛的本文所述的组合疗法在制造药物中的用途,该药物用于治疗如本文所述的1aBC或mBC (IM4),该组合疗法包括给药方案,该给药方案包括:(i)在第一28天周期的第1至28天,每天一次(QD)施用GDC-9545或其药用盐;以及(ii)在第一28天周期的第1至21天,每天一次(QD)施用依帕他赛。在本文所述的用途(IM4)的一个实施例中,组合疗法用于治疗1aBC。在本文所述的用途(IM4)的另一实施例中,组合疗法用于治疗mBC。

[0088] 本文进一步提供包括GDC-9545或其药用盐和依帕他赛的本文所述的组合疗法在制造药物中的用途,该药物用于治疗如本文所述的1aBC或mBC (IM5),该组合疗法包括给药方案,该给药方案包括:(i)在第一28天周期的第1至28天,每天一次(QD)施用30mg GDC-9545或其药用盐;以及(ii)在第一28天周期的第1至21天施用400mg依帕他赛。在一个此类实施例中,给药方案包括如本文所述的2个或更多个周期。在本文所述的用途(IM5)的一个实施例中,组合疗法用于治疗1aBC。在本文所述的用途(IM5)的另一实施例中,组合疗法用于治疗mBC。

[0089] 本文还提供通过施用本文所述的组合疗法而抑制本文所述的患者的肿瘤生长或产生肿瘤消退的方法。本文所提供的的一个实施例为一种抑制患有1aBC的患者的肿瘤生长的方法,该方法通过在一个或多个28天周期内施用如本文所述的包括施用GDC-9545或其药用盐和依帕他赛的组合疗法。本文所提供的的一个实施例为一种抑制患有mBC的患者的肿瘤生长的方法,该方法通过在一个或多个28天周期内施用如本文所述的包括施用GDC-9545或其药用盐和依帕他赛的组合疗法。

[0090] 本文所提供的的一个实施例为一种产生或改善患有mBC的患者的肿瘤消退的方法,该方法通过在一个或多个28天周期内施用包括施用GDC-9545或其药用盐和依帕他赛的组合疗法。本文所提供的的一个实施例为一种产生或改善患有1aBC的患者的肿瘤消退的方法,该方法通过在一个或多个28天周期内施用包括施用GDC-9545或其药用盐和依帕他赛的组合疗法。

[0091] 组合治疗的研发提出了挑战,包括,例如,选择用于组合疗法的药剂,这些药剂可导致改善的功效同时保持可接受的毒性。一个具体挑战是需要区分该组合的增量毒性。在本文所述的方法的一个实施例中,本文所述的组合疗法(例如,GDC-9545或其药用盐和依帕他赛)以包括交错的给药排程的给药方案施用。在一个此类实施例中,与对照(例如SOC疗法,单独使用本文所述的一种药剂(例如,GDC-9545或依帕他赛)进行治疗)相比,患者具有数量减少或等级下降的不良事件(AE)。

[0092] 在本文所述的方法的一个实施例中,与单独施用GDC-9545或依帕他赛相比,该给药方案减少第2级、第3级或更高级别不良事件的数量或频率。在一个此类实施例中,给药方案消除了第3级或更高级别的AE数量或频率。在一个实施例中,给药方案降低心动过缓或QT延长的等级。

[0093] 在本文所述的方法的另一实施例中,与单独施用任一药剂相比,该给药减少第2级、第3级或更高级别不良事件的数量或频率。

[0094] 通常可理解,当发生不良事件时,存在四个选择:(1)继续按原样进行治疗,任选的

搭配伴随治疗；(2) 调整给药方案中一种或多种药剂的剂量；(3) 在给药方案中暂停一种或多种药剂的施用；或(4) 在给药方案中中止一种或多种药剂的施用。在一个实施例中，不调整GDC-9545。

[0095] 在本文所述的方法的一个实施例中，本文所述的患者经历以下所列的一种或多种不良事件：皮疹、心动过缓、高血糖、腹泻、恶心或瘙痒。在一个此类实施例中，本文所述的患者的一种或多种此类AE的程度相同或程度/严重程度降低。在另一实施例中，本文所述的患者的一种或多种此类AE的严重程度降低。在一个实施例中，与对照相比，本文所述的患者的高血糖、腹泻或心动过缓的严重程度降低。在一个此类实施例中，对照为(i) 单独的任何一种药剂或(ii) SOC疗法。

[0096] 在一个实施例中，其中与对照相比，施用组合疗法后患者的高血糖的程度相同或降低。在一个此类实施例中，对照为单独使用依帕他赛。在又一实施例中，与单独使用GDC-9545相比，施用组合疗法后患者的心动过缓的程度相同或降低。

[0097] 在一个实施例中，以本文所述的组合疗法治疗的本文所述的患者相较而言如本文所述地减少了经历的不良事件(或多个不良事件)。

[0098] 在本文所述的方法的一个实施例中，本文所述的患者经历的不良事件包括腹泻。在本文所述的方法的一个实施例中，本文所述的患者经历的不良事件包括高血糖。在本文所述的方法的一个实施例中，本文所述的患者经历的不良事件包括心动过缓。在一些实施例中，在患者通过本文所述的组合疗法治疗经历选自由高血糖、腹泻和心动过缓所组成的组中的一种或多种AE的情况下，其严重程度为第2级或更低级别。在一个实施例中，在患者未通过本文所述的组合疗法治疗经历选自由高血糖、腹泻和心动过缓所组成的组中的一种或多种AE的情况下，其严重程度高于第2级。

[0099] 生物标记

[0100] 乳腺癌为异质性疾病，具有通过分子标签和各种各样突变谱定义的多种截然不同的亚型。可使用诊断方法或试剂盒测试本文所述的患者ER+HER2-1aBC或mBC，以告知治疗或预测患者对本文所述的组合疗法的缓解性。在一个实施例中，可通过确定ER通路活性分数来测试患者，例如在美国专利申请公开第20200082944号中所描述的那些。在一些实施例中，获取并测试患者样品以确定ER通路活性分数。可使用通过E2诱导分数(由载于以下项基因表达的平均z分数确定：AGR3、AMZ1、AREG、C5AR2、CELSR2、CT62、FKBP4、FMN1、GREB1、IGFBP4、NOS1AP、NXPH3、OLFM1、PGR、PPM1J、RAPGEFL1、RBM24、RERG、RET、SGK3、SLC9A3R1、TFF1和ZNF703)减去E2抑制分数(由包括以下项基因表达的平均z分数确定：BAMBI、BCAS1、CCNG2、DDIT4、EGLN3、FAM171B、GRM4、IL1R1、LIPH、NBEA、PNPLA7、PSCA、SEMA3E、SSPO、STON1、TGFB3、TP53INP1和TP53INP2)的41个基因特征计算分数。

[0101] 在一个实施例中，用于确定ER通路活性分数的来自患者的样品是肿瘤组织样品(例如，福尔马林固定的石蜡包埋(FFPE)、新鲜冷冻(FF)、建档的、新鲜的或冷冻的肿瘤组织样品)。

[0102] 在一些情况下，向本文所述的患者施用本文所述的组合疗法，其中测得的ER通路活性分数在约-1.0至约-0.2之间(例如，在约-0.9至约-0.2之间，例如在约-0.8至约-0.2之间，例如在约-0.7至约-0.2之间，例如在约-0.6至约-0.2之间，例如在约-0.5至约-0.2之间，例如在约-0.4至约-0.2之间，或例如在约-0.3到约-0.2之间)。在一些情况下，来自样品

的ER活性分数可小于-1.0。

[0103] 在一些实施例中,可评估本文所述患者的样品的额外生物标记,从而鉴别可能与该研究治疗的安全性和功效相关联的因素。

[0104] 在本文所述的方法的一个实施例中,NGS、全基因组测序(WGS)、其他方法或其组合用于从来自本文所述的患者的血液样品和肿瘤组织获得的DNA。可分析此类样品以鉴别生殖系和体细胞改变,这些改变预测对研究药物的缓解,与进展至更严重的疾病状态相关联,与对研究药物的获得性耐药性相关联,或可增加对疾病生物学的知识和理解。

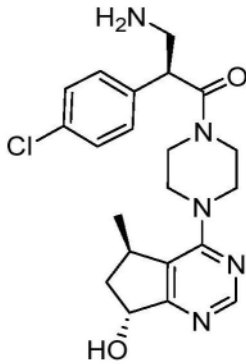
[0105] 在一个实施例中,可测试患者的PIK3CA/AKT1/PTEN-改变状态。在一个实施例中,可测试本文所公开的患者的磷酸酶和张力蛋白同源物(PTEN)突变、PTEN丧失(或PTEN功能的丧失)、磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸酯3-激酶催化亚单元 α (PIK3CA)突变、蛋白激酶B α (AKT1)突变或其组合中的一者或多者。在一个此类实施例中,本文所述的患者患有乳腺癌,其包括选自以下项组成的组的PIK3CA突变:H1047D/I/L/N/P/Q/R/T/Y、E545A/D/G/K/L/Q/R/V、E542A/D/G/K/Q/R/V、Q546E/H/K/L/P/R、N345D/H/I/K/S/T/Y、C420R、M1043I/T/V、G1049A/C/D/R/S、E453A/D/G/K/Q/V、K111N/R/E、G106A/D/R/S/V、G118D和R88Q。在一个实施例中,患者患有表达PIK3CA突变的乳腺癌,其包括对应于选自以下项组成的组的位置的突变:E542K、E545K、Q546R、H1047L和H1047R。在一个实施例中,患者患有突变PIK3CA,其包括对应于以下位置的突变,这些位置含有选自E542K、E545K、Q546R、H1047L和H1047R组成的组的一个突变和选自E453Q/K、E726K和M1043L/I组成的组的第二突变。在一个实施例中,患者患有表达PIK3CA突变的乳腺癌,其包括对应于选自以下项组成的组的位置的突变:E542K+E453Q/K、E542K+E726K、E542K+M1043L/I;E545K+E453Q/K、E545K+E726K、E545K+M1043L/I;H1047R+E453Q/K和H1047R+E726K。在一个实施例中,PIK3CA突变的肿瘤状态通过血液的集中检测或血液或肿瘤组织的局部检测来评估。

[0106] 在另一此类实施例中,可评估本文所述患者的样品的额外生物标记,从而鉴别可能与该研究治疗的安全性和功效相关联的因素。在一个实施例中,本文所述的患者患有包括PTEN的缺失的肿瘤,如通过例如IHC或NGS检测所表征的。在另一实施例中,本文所述的患者患有包括PTEN的一个或多个氨基酸突变的肿瘤。在又另一实施例中,本文所述的患者患有包括AKT的一个或多个氨基酸突变的肿瘤,这些突变对应于位置E17、L52或Q79。

[0107] 循环肿瘤DNA(ctDNA)可在患有上皮癌的癌症患者的血液中检测,并且可具有诊断性和治疗性意义。例如,突变状态的肿瘤细胞可通过ctDNA的分离获得(Maheswaran S,等人 N Engl J Med 2008;359:366-77),并且ctDNA已经用来监测黑色素瘤中的治疗有效性(Shinozaki M,等人 Clin Cancer Res 2007;13:2068-74)。来自本文所公开患者的血液样品可于筛查时、于首次肿瘤评估时和/或于研究完成/提前终止访问时采集。

[0108] 在一个实施例中,测试具有下述结构的化合物在患者体内的存在、水平或量:

[0109]



[0110] 其具有化学名称(S)-3-氨基-2-(4-氯苯基)-1-(4-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)丙-1-酮,其是依帕他赛的代谢产物。

[0111] 实施例:

[0112] 下面提供了本发明的示例性实施例。

[0113] 实施例1.一种组合疗法,其包括在第一28天周期的第1至28天,每天一次(QD)施用GDC-9545或其药用盐,以及在该第一28天周期的第1至21天,每天一次(QD)施用依帕他赛(ipatasertib)或其药用盐。

[0114] 实施例2.根据实施例1所述的组合疗法,其中依帕他赛或其药用盐以400mg的剂量施用。

[0115] 实施例3.根据实施例1或实施例2所述的组合疗法,其中GDC-9545或其药用盐以约10mg至约100mg的量施用。

[0116] 实施例4.根据实施例1至3中任一项所述的组合疗法,其中GDC-9545或其药用盐以约10、30、50或100mg的量施用。

[0117] 实施例5.根据实施例1至4中任一项所述的组合疗法,其中GDC-9545或其药用盐以30mg的量施用。

[0118] 实施例6.根据实施例1至5中任一项所述的组合疗法,其中该给药方案包括2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、30、36、42、48、54、60、66或72个周期。

[0119] 实施例7.根据实施例1至5中任一项所述的组合疗法,其中该给药方案包括约2至72、2至66、2至60、2至54、2至48、2至42、2至36、2至30、2至24、2至18或2至12个周期。

[0120] 实施例8.一种治疗患有雌激素受体阳性和HER2阴性的局部晚期乳腺癌(1aBC)或转移性乳腺癌(mBC)的患者的雌激素受体阳性和HER2阴性的1aBC或mBC的方法,该方法包括向该患者施用包括GDC-9545或其药用盐和依帕他赛或其药用盐的组合疗法,其中该组合疗法在28天周期期间施用。

[0121] 实施例9.根据实施例8所述的方法,其中该组合疗法进一步包括给药方案,该给药方案包括:

[0122] (i)在第一28天周期的第1至28天,每天一次(QD)施用GDC-9545或其药用盐;以及

[0123] (ii)在该第一28天周期的第1至21天,每天一次(QD)施用依帕他赛或其药用盐。

[0124] 实施例10.根据实施例8或实施例9所述的方法,其中依帕他赛或其药用盐以400mg的剂量施用。

[0125] 实施例11.根据实施例8至10中任一项所述的方法,其中GDC-9545或其药用盐以约

10mg至约100mg的量施用。

[0126] 实施例12. 根据实施例8至11中任一项所述的方法, 其中GDC-9545或其药用盐以约10、30、50或100mg的量施用。

[0127] 实施例13. 根据实施例8至11中任一项所述的方法, 其中GDC-9545或其药用盐以30mg的量施用。

[0128] 实施例14. 根据实施例8至13中任一项所述的方法, 其中该给药方案包括2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、30、36、42、48、54、60、66或72个周期。

[0129] 实施例15. 根据实施例8至13中任一项所述的方法, 其中该给药方案包括约2至72、2至66、2至60、2至54、2至48、2至42、2至36、2至30、2至24、2至18或2至12个周期。

[0130] 实施例16. 根据实施例8至15中任一项所述的方法, 其中该患者为绝经前患者。

[0131] 实施例17. 根据实施例8至16中任一项所述的方法, 其中该患者为男性。

[0132] 实施例18. 根据实施例8至17中任一项所述的方法, 其中测试该患者的雌激素受体、前列腺素受体或Ki67中的一者或多者是否存在突变。

[0133] 实施例19. 根据实施例8至18中任一项所述的方法, 其中该患者具有包括磷酸酶与张力蛋白同源物 (PTEN) 的缺失的肿瘤。

[0134] 实施例20. 根据实施例8至18中任一项所述的方法, 其中该患者具有包括磷酸酶与张力蛋白同源物 (PTEN) 的突变的肿瘤。

[0135] 实施例21. 根据实施例8至19中任一项所述的方法, 其中该患者具有包括对应于E17、L52或Q79位置的AKT1的突变的肿瘤。

[0136] 实施例22. 根据实施例8至21中任一项所述的方法, 其中与对照相比, 减少了该患者的不良事件 (AE)。

[0137] 实施例23. 根据实施例22所述的方法, 其中与该对照相比, 该患者的一种或多种AE的严重程度降低, 该一种或多种AE选自由以下项组成的组: 高血糖、心动过缓、腹泻、恶心或瘙痒。

[0138] 实施例24. 根据实施例22所述的方法, 其中与该对照相比, 施用该组合疗法后该患者的心动过缓的程度相同或降低。

[0139] 实施例25. 根据实施例8至24中任一项所述的方法, 其中与对照相比, 该患者的总存活期 (OS) 增加。

[0140] 实施例26. 根据实施例25所述的方法, 其中与对照相比, 该患者的总存活期 (OS) 增加1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、14、16、18、20、24或更多个月。

[0141] 实施例27. 根据实施例8至26中任一项所述的方法, 其中与对照相比, 对该组合疗法的缓解持续时间增加。

[0142] 实施例28. 根据实施例27所述的方法, 其中该缓解持续时间增加至少1至3、2至6、3至8、4至10、5至12、6至15、8至20或1至24个月。

[0143] 实施例29. 根据实施例8至28中任一项所述的方法, 其中与对照相比, 患者的无进展存活期增加。

[0144] 实施例30. 根据实施例29所述的方法, 其中该增加为至少2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、36、42、48、50、54、60、66或72个月。

[0145] 实施例31.根据实施例22至30中任一项所述的方法,其中该对照为单独施用GDC-9545或其药用盐、单独施用依帕他赛或其药用盐。

[0146] 实施例32.根据实施例8至31中任一项所述的方法,其中该患者在施用该组合疗法前未接受过先前化学治疗。

[0147] 实施例33.根据实施例8至31中任一项所述的方法,其中该患者先前已使用他莫西芬进行治疗。

[0148] 实施例34.根据实施例8至31中任一项所述的方法,其中该患者在施用该组合疗法之前先前已使用PI3K抑制剂或mTOR抑制剂进行治疗。

[0149] 实施例35.根据实施例8至31中任一项所述的方法,其中该患者先前未使用芳香酶抑制剂或CDK4/6抑制剂或其组合进行治疗。

[0150] 实施例36.一种试剂盒,其包括根据实施例1所述的组合疗法和使用说明书。

[0151] 实施例37.根据实施例36所述的试剂盒,其中GDC-9545或其药用盐和依帕他赛或其药用盐是共同配制的(co-formulated)。

[0152] 实施例38.包括GDC-9545或其药用盐和依帕他赛或其药用盐的组合疗法用于治疗1aBC或mBC的用途。

[0153] 实施例39.包括GDC-9545或其药用盐和依帕他赛或其药用盐的组合疗法用于制造药物的用途,该药物治疗1aBC或mBC。

[0154] 实施例40.根据实施例38或39所述的用途,其中该组合疗法包括给药方案,该给药方案包括:(i)在第一28天周期的第1至28天,每天一次(QD)施用30mg的GDC-9545或其药用盐;以及(ii)在该第一28天周期的第1至21天,施用依帕他赛或其药用盐。

[0155] 实施例41.根据实施例38至40中任一项所述的用途,其中该组合疗法用于治疗1aBC。

[0156] 实施例42.根据实施例38至40中任一项所述的用途,其中该组合疗法用于治疗mBC。

[0157] 实施例43.一种抑制患有1aBC或mBC的患者的肿瘤生长的方法,该方法包括在一个或多个28天周期内施用包括GDC-9545或其药用盐和依帕他赛或其药用盐的组合疗法。

[0158] 实施例44.一种产生或改善患有1aBC或mBC的患者的肿瘤消退的方法,该方法包括在一个或多个28天周期内施用包括GDC-9545或其药用盐和依帕他赛或其药用盐的组合疗法。

[0159] 以下实例是通过说明而非限制性的方式呈现。

[0160] 实例:

[0161] 雌激素在乳腺癌病因学和疾病进展中的作用是已知的(Colditz等人N Engl J Med 1995;332:1589-93)。调节雌激素活性和/或合成为ER+乳腺癌患者的一种治疗方法。

[0162] 尽管现有疗法对患有ER+、局部晚期或转移性疾病的患者有效,这些疗法包括内分泌疗法(ET)和内分泌与靶向疗法的组合,但许多患者最终复发或对这些药剂产生耐药性,因此需要进一步治疗以实现最佳疾病控制。然而,大多数肿瘤的生长和存活被认为仍然依赖于ER信号传导,尽管AI或他莫西芬不适用。患有ER+乳腺癌的患者在先前疗法中进展后仍然可对二线或三线ET有反应(Di Leo等人J Clin Oncol.2010;28:4594-600;Baselga等人N Engl J Med.2012;366:520-9)。不受任何特定理论束缚,有证据表明在内分泌耐药性状态

下,ER能以非配体依赖性的方式进行信号传导(Miller等人*J Clin Invest* 2010;120:2406-13;Van Tine等人*Cancer Discov* 2011;1:287-8)。能够同时靶向配体依赖性和非配体依赖性ER信号传导的药剂(或药剂的组合)有可能改善ER+乳腺癌患者的治疗结果。

[0163] ESR1突变似乎是对AI的获得性耐药性的主要机制,并与较差的结果相关联(Schiavon等人*Sci Transl Med* 2015;7:313ra182;Chandarlapaty等人*JAMA Oncol* 2016;2:1310-15;Fribbens等人*J Clin Oncol* 2016;34:2961-8)。在AI暴露后,ESR1突变的发生率似乎在约25%-40%的范围内,但在未接受过ET的患者中仅在2%-3%的范围内(Chandarlapaty等人2016)。这说明ESR1在AI选择压力下成为重要的致癌驱动因素。研究已经鉴别出编码ER- α (主要为Y537S和D538G)的ESR1突变影响ER- α 的配体结合域“LBD”(Segal和Dowsett *Clin Cancer Res* 2014;20:1724-6)。使用临床样品和非临床模型的研究表明,ER拮抗剂似乎对非配体依赖性的组成型活性ER-突变受体有效,并可能在对AI具有耐药性的患者中具有治疗益处(Li等人*Cell Rep.* 2013;4:1116-30;Merenbakh-Lamin等人*Cancer Res* 2013;73:6856-64;Robinson等人*Nat Genet* 2013;45:1466-51;Toy等人*Nat Genet* 2013;45:1439-45;Alluri等人*Breast Cancer Res* 2014;16:494;Segal and Dowsett *Clin Cancer Res* 2014;20:1724-6;Jeselson等人*Nat Rev Clin Oncol* 2015;12:573-83;Niu等人*Onco Targets Ther.* 2015;8:3323-8;Schiavon等人*Sci Transl Med* 2015;7:313ra182;Chu等人*Clin Cancer Res* 2016;22:993-9)。

[0164] 选择性雌激素受体降解剂(SERD)可阻断内分泌依赖性和非内分泌依赖性ER信号传导,并已被认为提供了ER+转移性乳腺癌的治疗方法。氟维司群为第一代SERD,结合、阻断并降解ER,从而抑制通过ER的雌激素信号传导。如一项研究(NCT01602380)中所证明的,氟维司群在一线患者中也显示出优于阿那曲唑的益处。然而,氟维司群的生物利用度和递送阻碍了其有效施用。

[0165] 比较GDC-9545与氟维司群的药物暴露和活体外效力的非临床研究证明,每天一次(QD)施用30mg的GDC-9545的人体稳态总药物暴露量比每月肌肉注射(IM)500mg的氟维司群的稳态暴露量高出约10倍。此外,GDC-9545的较低的血浆蛋白结合提供了高于氟维司群的GDC-9545游离浓度。在体外细胞和生化测定中,GDC-9545在野生型和ESR1突变背景下表现出比氟维司群高出高达10倍。氟维司群在根据临床相关给药方案给药时,在评估的异种移植模型中不如GDC-9545有效。

[0166] Akt为雷帕霉素(mTOR)信号传导轴的PI3K/Akt/哺乳动物靶标的中心节点,并代表受体酪氨酸激酶的主要下游效应子。不受任何特定理论束缚,PI3K/Akt通路的活化导致基本细胞功能,包括细胞存活、生长和增殖,这些是人类癌症的基础特性。PI3K/Akt通路可被活化,例如经由失去肿瘤抑制因子PTEN(Li等人*Science* 1997;275:1943-7)、经由活化PIK3CA中的突变和/或扩增(Bachman等人*Cancer Biol Ther* 2004;3:772-5)或经由活化AKT1中的突变(Carpten等人*Nature* 2007;448:439-44)来活化;所有这些事件在HR+乳腺癌中均经常观察到。

[0167] 高达70%的乳腺癌具有PI3K/Akt/mTOR通路的一些形式的分子畸变(*Cancer Genome Atlas Network* 2012)。在乳腺癌亚型中,HR+乳腺癌与PI3K通路活化突变的发生率最高相关联,约占HR+乳腺癌总数的50%(Curtis等人*Nature* 2012;486:346-52;*Cancer Genome Atlas Network* 2012;Wilson等人*NPJ Breast Cancer* 2016;2:16022)。这些异常

包括PTEN改变和AKT1和/或PIK3CA突变。

[0168] PI3K/Akt/mTOR通路与其他有丝分裂通路诸如MAPK、NF- κ B/IKK和ER一样,可提供周期蛋白D与CDK4/6之间的相互作用(Miller等人J Clin Invest 2010;120:2406-13)。Herrera-Abreu及其同事报告,CDK4/6i疗法的慢性抑制与AKT磷酸化增加相关联,其与周期蛋白E2或CDK2的持续表达相关,从而阻止Rb磷酸化的抑制(Herrera-Abreu等人Cancer Res2016;76:2301-13)。此外,一项使用患者连续活检的研究发现,PTEN缺失是CDK4/6i疗法的获得性耐药性的一种机制(Costa等人Cancer Discov2020;10:72-8)。此外,一项使用CDK4/6i-耐药性乳腺癌细胞系的研究表明,这些细胞在细胞生长分析中仍然对PI3K/Akt/mTOR通路抑制剂诸如阿培利司(Alpelisib)和依维莫司有反应,表明PI3K/Akt/mTOR通路抑制剂可用作在CDK4/6i治疗后发生癌症进展的患者的最佳治疗选择(Iida等人Breast Cancer 2020;10.1007/s12282-020-01090-3)。

[0169] GDC-9545是一种有效的、口服生物可利用的ER- α 拮抗剂和ER- α 降解诱导剂,可与雌激素竞争结合ER,具有低毫微摩尔效力;其正被开发用于治疗患有ER+晚期或转移性乳腺癌的患者。GDC-9545在携带ESR1野生型和ESR1突变的疾病的ER+乳腺癌模型中表现出稳健的非临床活性。此外,经批准的SERD分子氟维司群在根据临床相关给药方案给药时,在评估的异种移植模型中不如GDC-9545有效。

[0170] GDC-9545和依帕他赛可能显示出协同活性,且各自具有初步疗效数据和可管理的安全性特征。使用GDC-9545加依帕他赛治疗ER+和HER2阴性晚期乳腺癌患者具有良好的治疗潜力。

[0171] 患者将在每个28天周期期间以30mg PO QD的剂量接受GDC-9545,并在每个28天周期的第1至21天以400mg PO QD的剂量接受依帕他赛。

[0172] 从第1周期的第1天开始,以及此后每个28天周期的第1天,接受GDC-9545施用的患者应在每天大约相同的时间经PO给药。如果在计划给药时间后6小时内未服药,将被视为漏服。如果漏服或呕吐,患者应恢复下一个计划剂量的给药;漏服或呕吐的剂量将不予补充。依帕他赛应在每天大约相同的时间服用,并且不迟于计划时间后4小时。

[0173] 接受GDC-9545和依帕他赛施用的患者允许使用以下组合疗法:a)对症止吐药、止泻疗法和针对疾病相关症状的其他姑息和支持性护理;b)按照标准临床实践所施用的止痛药;和/或c)用于治疗骨质疏松症/骨质减少或用于缓解骨转移的保骨药剂(例如,二膦酸盐、地诺单抗(denosumab)),前提是患者在第1周期的第1天之前处于稳定剂量下。

[0174] 接受GDC-9545和依帕他赛施用的患者不允许使用以下组合疗法:

[0175] a. 在GDC9545和依帕他赛首次给药前28天内接受研究性疗法(方案强制性研究治疗除外)。

[0176] b. 禁止任何旨在治疗癌症的组合疗法,这些疗法包括但不限于化疗、免疫疗法、生物疗法、放射疗法或草药疗法。

[0177] c. 激素替代疗法、局部雌激素(包括任何阴道内制剂)、醋酸甲地孕酮和选择性ER调节剂(例如雷洛昔芬(raloxifene))。

[0178] d. 主要预防性使用造血生长因子(例如,红细胞生成素、粒细胞集落刺激因子和粒细胞巨噬细胞集落刺激因子)。

[0179] e. 针对明确的进行性疾病的放射疗法,但是在全身性反应情况下的新发脑转移除

外,如下所述:

[0180] 已证明其全身性疾病得到控制(定义为已获得临床益处(即,PR、CR或SD持续 \geq 24周))但发生可用放射疗法的脑转移的患者。

[0181] ET(即GDC-9545)可与放射疗法同时施用。

[0182] f. 奎尼丁(quinidine)或其他抗心律失常药剂。

[0183] GDC-9545可在经历与研究治疗有关的毒性的患者中暂时中断。依帕他赛可在经历与研究治疗有关的毒性的患者中暂时中断。如果停用GDC-9545或依帕他赛,其他药物可在经研究者确定使患者可能获得临床益处的情况下继续使用。

[0184] 在整个说明书和权利要求中,除非上下文另有要求,否则以非排他性的意义使用词语“包括”、“包括”和“含有”。应当理解的是,本文所述的实施例包括“由...组成”和/或“基本上由...组成”的实施例。

[0185] 基本上,在提供值的范围的情况下,应理解为,除非上下文另有明确规定,否则在该范围的上限和下限之间每个介入值(直至下限单位的十分之一)与所述范围内任何其他所述或介入值均涵盖在本文中。这些小范围的上限和下限也可以独立地包括在较小的范围界定中,本文还涵盖了所述范围内任何明确排除的限制。在所述范围包括一个或两个限制的情况下,排除所包括的限制的一个或两个的范围也包括在本文中。

[0186] 得益于前述说明书和相关联的附图呈递的教导,本发明所属领域的技术人员将想到本文所述的本发明的众多修饰和其他实施例。因此,应理解,本发明并不限于所公开的具体实施例,并且修饰和其他实施例意在包括于所附权利要求书的范围内。尽管本文中采用特定术语,但它们是仅作一般性和描述性意义之用而非用于限制的目的。

[0187] 生物测定

[0188] 使HR+细胞系ZR-75-1、CAMA-1、EFM-19、T47D、MCF-7、YMB-1-E、MDA-MB-134-VI、YMB-1和MDA-MB-175-VII与GDC-9545(0-10 μ M)和GDC-0068(依帕他赛,0-5 μ M)接触。进一步表征图1和图2所描绘的细胞系上PIK3CA突变(E545K和H1047x)的表达和PTEN功能的缺失。两种细胞系(MDA-MB-134-VI和MDA-MB-175-VII)缺少这些突变,被视为野生型(WT)。

[0189] 根据Hafner等人(Nature Methods,第13卷,第521-527页(2016))和Hafner等人(Nature Biotechnology,第35卷,第500-502页(2017))所述的方法计算组合益处和协同作用。

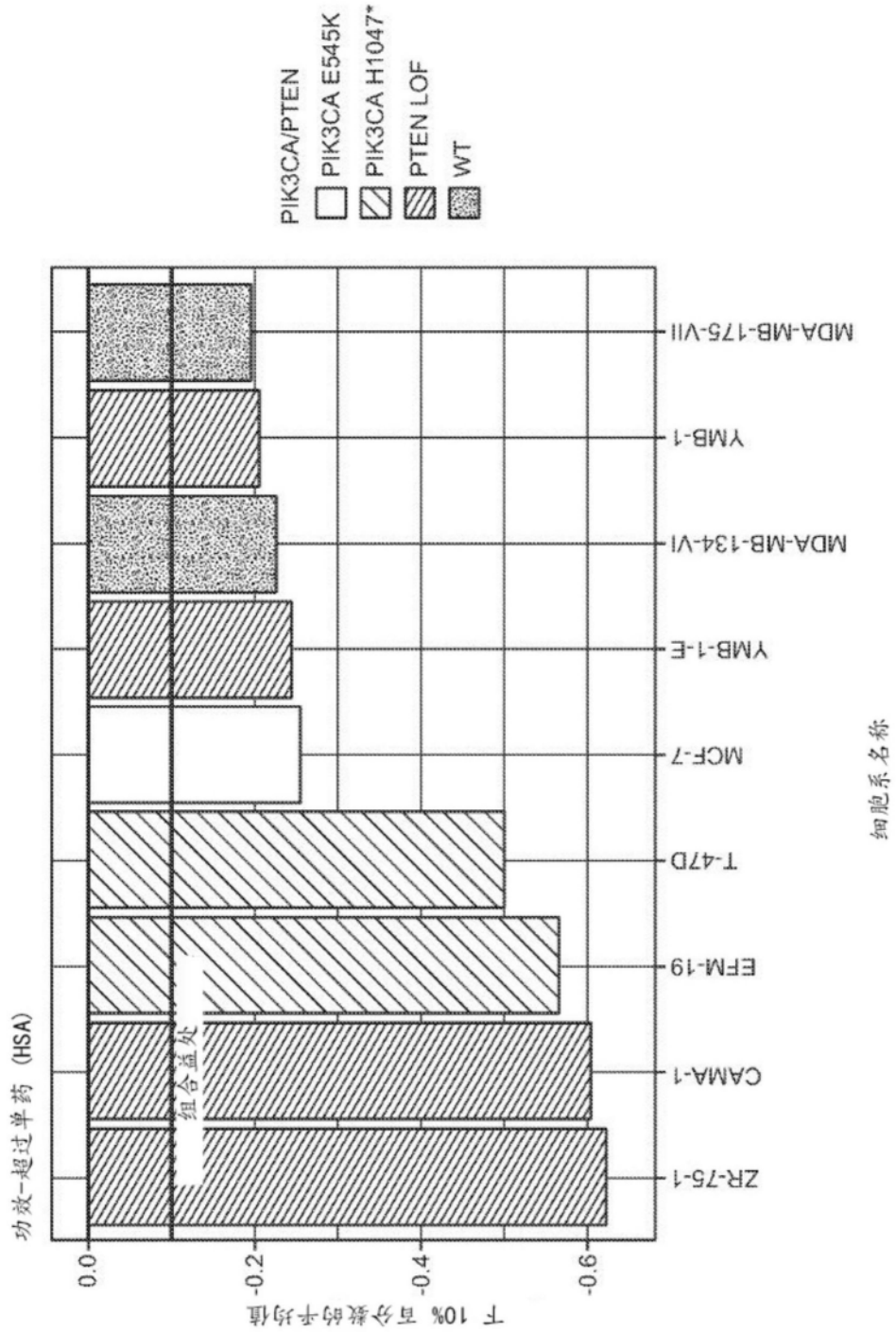


图1

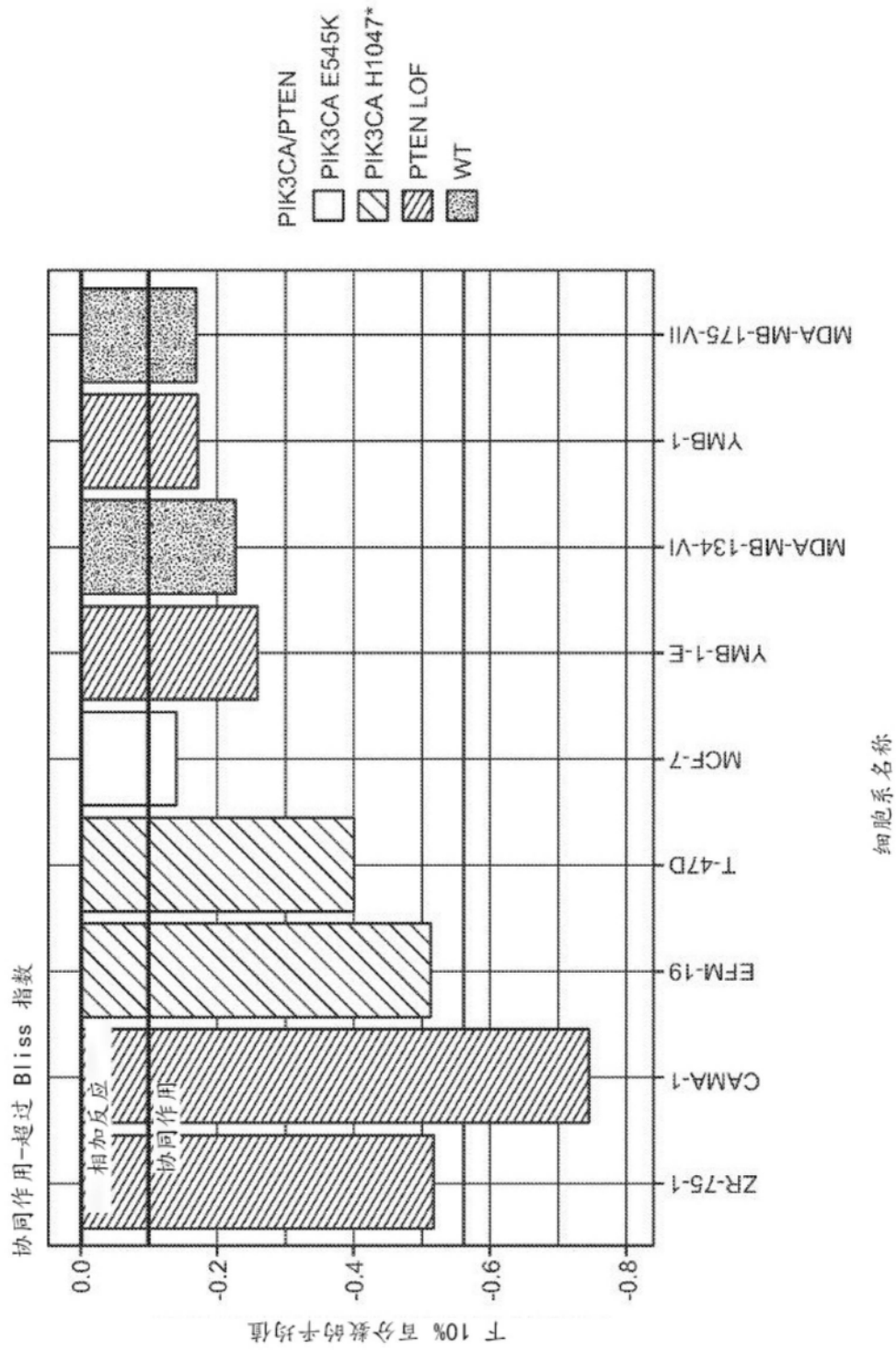


图2

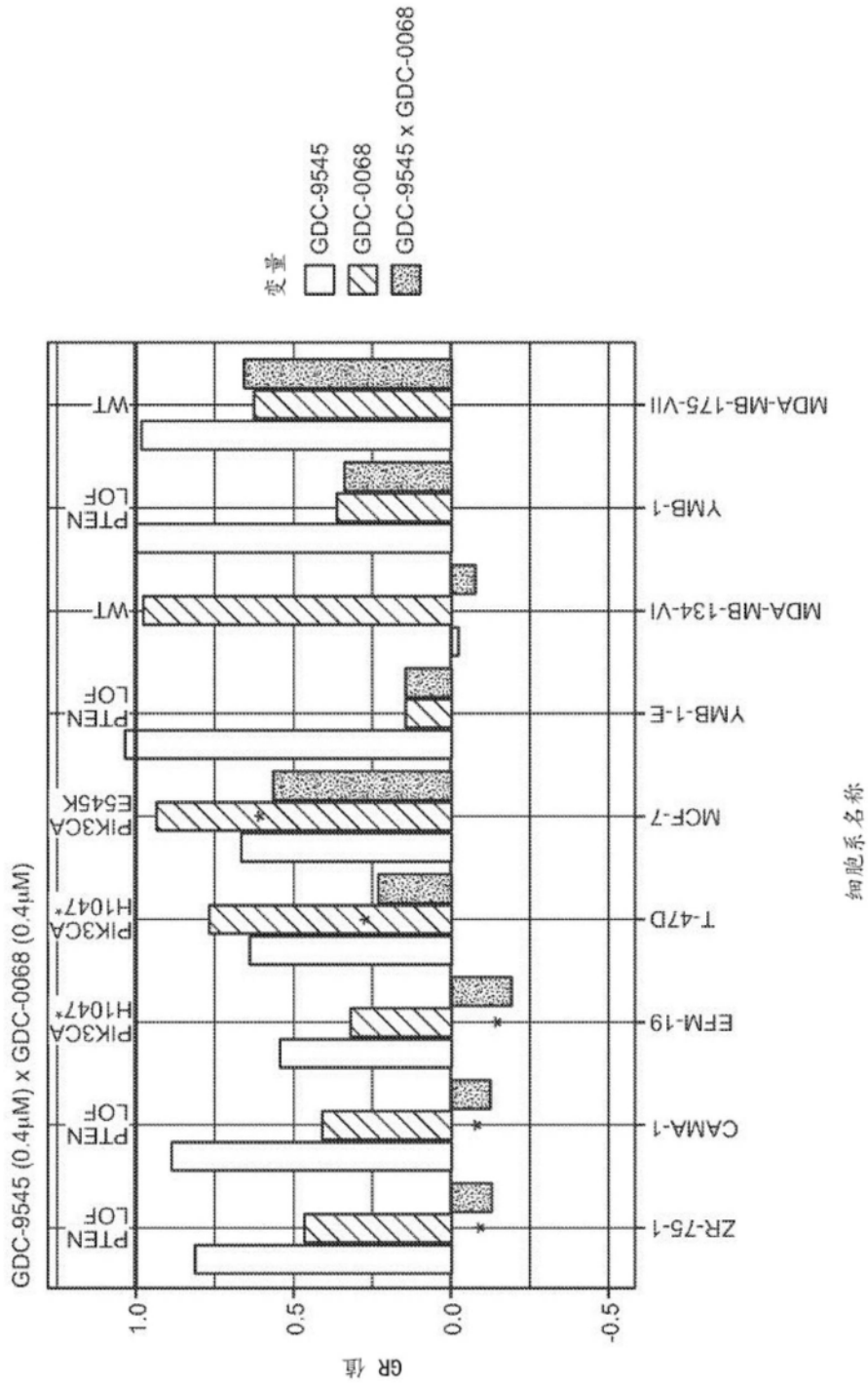


图3