



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **129403** (13) **C2**
(51) МПК (2025.01)
A61K 31/137 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 35/00

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ
"УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

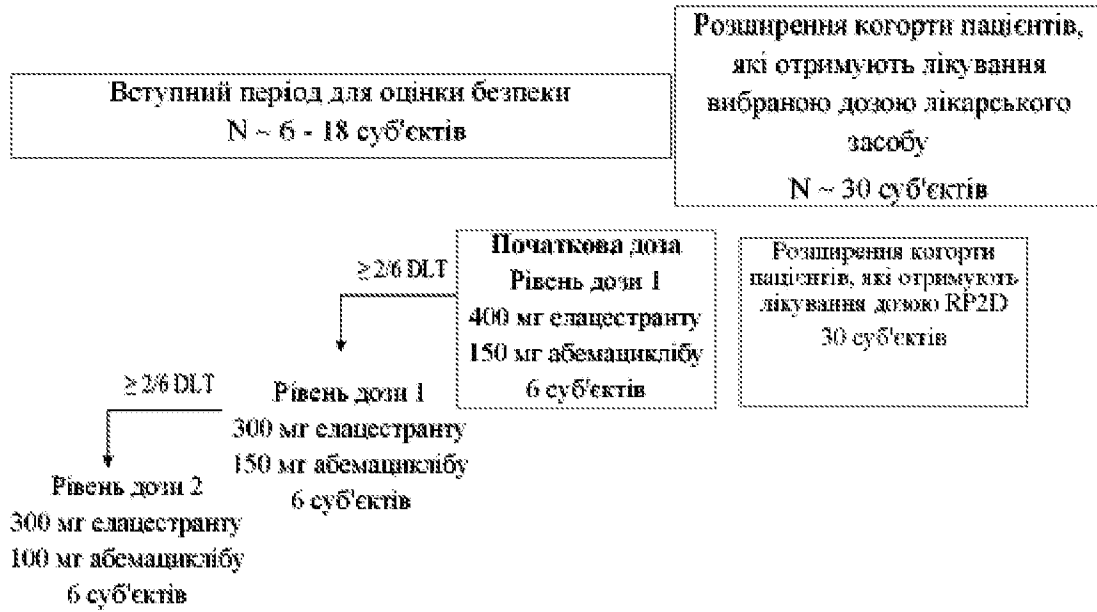
<p>(21) Номер заявки: а 2021 02817</p> <p>(22) Дата подання заявки: 26.11.2019</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 17.04.2025</p> <p>(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 62/773,960</p> <p>(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 30.11.2018</p> <p>(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: US</p> <p>(41) Публікація відомостей про заявку: 18.08.2021, Бюл.№ 33</p> <p>(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 16.04.2025, Бюл.№ 16</p> <p>(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: PCT/US2019/063239, 26.11.2019</p>	<p>(72) Винахідник(и): Арагам Ніна К. (US), Морріс Чарльз (US)</p> <p>(73) Володілець (володільці): РАДІУС ФАРМАСЕУТИКАЛС, ІНК., 22 Boston Wharf Road, 7th Floor, Boston, MA 02210, United States of America (US)</p> <p>(74) Представник: Кістерський Кирило Арсенійович, реєстр. №207</p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: PANCHOLI et al. Abstract 4160: Impact of oral selective estrogen receptor degrader RAD1901 in preclinical models of endocrine sensitive/resistant breast cancer. Cancer Research. Experimental and Molecular Therapeutics. 01.07.2017 L-A MARTIN et al. Abstract P4-04-09: New oral SERD elacestrant (RAD1901) shows efficacy in breast cancer models harbouring ESR1 mutations and enhances the antiproliferative activity of mTORC1 and CDK4/6 inhibitors. Cancer Research. 01.02.2018 US 2018/16910 A1, 21.06.2018 WO 2018/017410 A1, 25.01.2018</p>
--	---

(54) ЕЛАЦЕСТРАНТ В КОМБІНАЦІЇ З АБЕМАЦИКЛІБОМ У ЖІНОК З РАКОМ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

(57) Реферат:

Винахід стосується способу лікування раку молочної залози у пацієнта, що передбачає введення пацієнту терапевтичної комбінації, що містить елацестрант або його фармацевтично прийнятну сіль і абемацикліб або його фармацевтично прийнятну сіль.

UA 129403 C2



Фіг. 1

Посилання на споріднені заявки

Відповідно до даної заявки заявляється пріоритет відповідно до 35 U.S.C. § 119(e) згідно з попередньою заявкою на видачу патенту США № 62/773960, поданою 30 листопада 2018 р. Повний зміст вищезгаданої заявки повністю включений в даний опис за допомогою посилання, включаючи в себе графічні матеріали.

Галузь техніки, до якої відноситься даний винахід

Дане розкриття відноситься до способів лікування раку молочної залози у пацієнта, що передбачає введення пацієнту терапевтичної комбінації, що містить елацестрант або його фармацевтично прийнятну сіль і абемацикліб або його фармацевтично прийнятну сіль. Дане розкриття також відноситься до способів лікування раку молочної залози у пацієнта, які забезпечують більш тривалий час виживаності без прогресування захворювання у порівнянні з іншими видами лікування.

Попередній рівень техніки даного винаходу

Стійкість до ендокринної терапії є складним аспектом у веденні пацієнтів з раком молочної залози, позитивним щодо рецепторів естрогену (ER+). Недавні дослідження показали, що набута стійкість може розвиватися після лікування інгібіторами ароматази за рахунок появи мутацій в гені рецептора естрогену 1 (ESR1). Іншим механізмом, пов'язаним з *de novo* і набутою стійкістю, є адаптивна позитивна регуляція паралельних сигнальних шляхів факторів росту, а також перехресні перешкоди між цими шляхами, включаючи в себе ті, які стимулюють експресію цикліну D1 і активацію цикліна залежної кінази 4 (CDK4) і CDK6 (CDK4/6).

Стратегії, розроблені для порушення цих механізмів, включають в себе комбінування інгібіторів шляху CDK4/6 з видами ендокринної терапії. Синергічні ефекти спостерігалися, коли такі види комбінованої терапії оцінювали в доклінічних дослідженнях з використанням ліній клітин раку молочної залози, що не піддавалися ендокринному лікуванню, і стійких до ендокринного лікування. Крім того, в клінічному випробуванні MONARCH-2 комбінація абемациклібу (інгібітор CDK4/6; Verzenio®, Eli Lilly and Company) і фулвестранту (єдиний схвалений селективний "руйнівник" ER [SERD]; Faslodex®, AstraZeneca) продемонструвала поліпшену виживаність без прогресування захворювання (PFS) в порівнянні з фулвестрантом окремо у пацієнтів з ER+, метастатичним раком молочної залози, негативним щодо рецептора епідермального фактора росту 2 (HER2-).

Елацестрант (RAD1901) являє собою новий пероральний біодоступний SERD. Доклінічні дані продемонстрували, що елацестрант в якості єдиного засобу і в комбінації з інгібітором CDK4/6 є ефективним в інгібуванні росту пухлини на моделях раку молочної залози ER+ як з ESR1 дикого типу, так і з мутантним ESR1. Монотерапія елацестрантом продемонструвала протипухлинну активність на моделях ксенотрансплантатів ER+ раку молочної залози, отриманих від пацієнтів, включаючи в себе тих, які були нечутливі до фулвестранту, були естроген-незалежними і/або несли мутації гена ESR1. У численних моделях ксенотрансплантата ER+ раку молочної залози комбінація елацестранту з інгібітором CDK4/6 показала протипухлинну активність, яка була вище, ніж та, що спостерігається з будь-яким лікарським засобом окремо.

Короткий опис фігур

Фіг. 1 являє собою схематичну діаграму дизайну дослідження, розкритого в даному документі.

Коротке розкриття даного винаходу

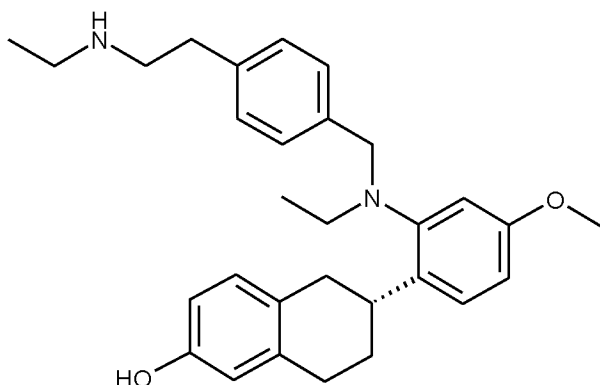
Відповідно до одного аспекту даний винахід відноситься до способу лікування раку молочної залози у пацієнта, який передбачає введення пацієнту терапевтичної комбінації, що містить елацестрант або його фармацевтично прийнятну сіль і абемацикліб або його фармацевтично прийнятну сіль.

Відповідно до одного варіанта здійснення цього аспекту у пацієнта спостерігається більший час виживаності без прогресування захворювання у порівнянні з пацієнтом, якому вводили комбінацію летрозолу і абемациклібу, комбінацію анастрозолу і абемациклібу або комбінацію фулвестранту і абемациклібу.

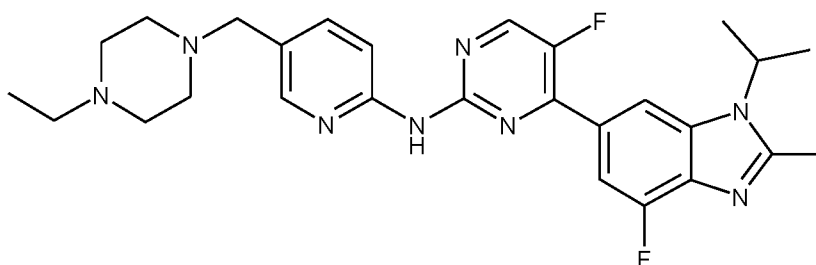
Відповідно до іншого варіанта здійснення цього аспекту у пацієнта спостерігається більший час виживаності без прогресування захворювання у порівнянні з пацієнтом, якому вводили абемацикліб в якості монотерапії.

Детальне розкриття даного винаходу

Використовуваний в даному документі RAD1901 або "елацестрант" характеризується наступною структурою:



- 5 RAD1901,
включаючи в себе його солі, сольвати (наприклад, гідрат) і пролікарські засоби.
Відповідно до деяких варіантів здійснення, описаних у даному документі, RAD1901 вводять у вигляді біс-гідрохлоридної ($\cdot 2\text{HCl}$) солі.
Використовуваний в даному документі "абемацикліб" характеризується наступною структурою:



10

Абемацикліб,
включаючи в себе його солі, сольвати (наприклад, гідрат) і пролікарські засоби.
Визначення

- 15 В даному документі застосовуються такі визначення, якщо не вказано інше.
Використовувані в даному документі терміни "RAD1901" і "елацестрант" відносяться до однієї і тієї ж хімічної сполуки і використовуються як взаємозамінні.

Використовуваний в даному документі термін "інгібування росту" $\text{ER}\alpha$ -позитивної пухлини може відноситися до уповільнення швидкості росту пухлини або повної зупинки росту пухлини.

- 20 Використовуваний в даному документі термін "регрес пухлини" або "регрес" $\text{ER}\alpha$ -позитивної пухлини може відноситися до зменшення максимального розміру пухлини. Відповідно до деяких варіантів здійснення введення комбінації, як описано в даному документі, або їх сольватів (наприклад, гідрату) або солей може призвести до зменшення розміру пухлини в порівнянні з вихідним рівнем (тобто розміром до початку лікування) або навіть до знищення або часткового знищення пухлини. Відповідно, відповідно до деяких варіантів здійснення способи регресу пухлини, представлені в даному документі, можуть бути альтернативно охарактеризовані як способи зниження розміру пухлини в порівнянні з вихідним рівнем.

Використовуваний в даному документі термін "пухлина" означає злоякісну пухлину і використовується як синонім терміну "рак".

- 30 Використовуваний в даному документі термін "рецептор естрогену альфа" або " $\text{ER}\alpha$ " відноситься до поліпептиду, що містить, складається або складається по суті з амінокислотної послідовності $\text{ER}\alpha$ дикого типу, яка кодується геном ESR1.

Пухлина, яка є "позитивною щодо рецептора естрогену альфа", " $\text{ER}\alpha$ -позитивною", " ER^+ " або " $\text{ER}\alpha^+$ " в контексті даного опису відноситься до пухлини, в якій одна або декілька клітин експресують щонайменше одну ізоформу $\text{ER}\alpha$.

- 35 Варіанти здійснення

Відповідно до одного аспекту даний винахід відноситься до способу лікування раку молочної залози у пацієнта, який передбачає введення пацієнту терапевтичної комбінації, що містить елацестрант або його фармацевтично прийнятну сіль і абемацикліб або його фармацевтично прийнятну сіль.

40

Відповідно до одного варіанта здійснення пацієнт являє собою жінок в постменопаузі.

Відповідно до іншого варіанта здійснення пацієнт не отримав попередню терапію за допомогою інгібітору CDK4/6 або SERD.

5 Відповідно до іншого варіанта здійснення рак молочної залози у пацієнта прогресував на попередній ендокринній терапії.

Відповідно до іншого варіанта здійснення рак молочної залози у пацієнта являє собою ER+ рак молочної залози.

Відповідно до іншого варіанта здійснення рак молочної залози у пацієнта являє собою HER2- рак молочної залози.

10 Відповідно до іншого варіанта здійснення рак молочної залози у пацієнта являє собою поширений або метастатичний рак молочної залози.

Відповідно до одного варіанта здійснення елацестрант вводять пацієнту в дозі, що становить 200-500 мг/день.

15 Відповідно до додаткового варіанта здійснення елацестрант вводять пацієнту в дозі, що становить 250-450 мг/день.

Відповідно до додаткового варіанта здійснення елацестрант вводять пацієнту в дозі, що становить приблизно 300 мг/день.

Відповідно до додаткового варіанта здійснення елацестрант вводять пацієнту в дозі, що становить приблизно 300 мг/день, за одне введення на день.

20 Відповідно до другого додаткового варіанта здійснення елацестрант вводять пацієнту в дозі, що становить приблизно 400 мг/день.

Відповідно до додаткового варіанта здійснення елацестрант вводять пацієнту в дозі, що становить приблизно 400 мг/день, за одне введення на день.

25 Відповідно до одного варіанта здійснення абемацикліб вводять пацієнту в дозі, що становить 150-400 мг/день.

Відповідно до додаткового варіанта здійснення абемацикліб вводять пацієнту в дозі, що становить приблизно 200 мг/день.

Відповідно до додаткового варіанта здійснення абемацикліб вводять пацієнту в дозі, що становить приблизно 200 мг/день, за два введення на день.

30 Відповідно до другого додаткового варіанта здійснення абемацикліб вводять пацієнту в дозі, що становить приблизно 100 мг два рази на день.

Відповідно до одного варіанта здійснення абемацикліб вводять пацієнту в дозі, що становить приблизно 300 мг/день.

35 Відповідно до додаткового варіанта здійснення абемацикліб вводять пацієнту в дозі, що становить приблизно 300 мг/день, за два введення на день.

Відповідно до додаткового варіанта здійснення абемацикліб вводять пацієнту в дозі, що становить приблизно 150 мг два рази на день.

40 Відповідно до одного варіанта здійснення елацестрант вводять пацієнту в дозі, що становить приблизно 400 мг/день, і абемацикліб вводять пацієнту в дозі, що становить приблизно 300 мг/день.

Відповідно до додаткового варіанта здійснення абемацикліб вводять пацієнту в дозі, що становить 150 мг два рази на день.

45 Відповідно до іншого варіанта здійснення елацестрант вводять пацієнту в дозі, що становить приблизно 300 мг/день, і абемацикліб вводять пацієнту в дозі, що становить приблизно 300 мг/день.

Відповідно до додаткового варіанта здійснення абемацикліб вводять пацієнту в дозі, що становить 150 мг два рази на день.

Відповідно до іншого варіанта здійснення елацестрант вводять пацієнту в дозі, що становить приблизно 300 мг/день, і абемацикліб вводять пацієнту в дозі, що становить

50 приблизно 200 мг/день.

Відповідно до додаткового варіанта здійснення абемацикліб вводять пацієнту в дозі, що становить 100 мг два рази на день.

Відповідно до одного варіанта здійснення елацестрант вводять пацієнту в дозі, що являє собою максимально переносиму дозу для пацієнта.

55 Відповідно до одного варіанта здійснення абемацикліб вводять пацієнту в дозі, що являє собою максимально переносиму дозу для пацієнта.

Відповідно до одного варіанта здійснення цього аспекту у пацієнта спостерігається більший час виживаності без прогресування захворювання у порівнянні з пацієнтом, якому вводили комбінацію летрозолу і абемациклібу, комбінацію анастрозолу і абемациклібу або комбінацію

60 фулвестранту і абемациклібу.

Відповідно до додаткового варіанта здійснення рак молочної залози являє собою ER+/HER2- поширений або метастатичний рак молочної залози, і пацієнт зазнав прогресування захворювання на попередній ад'ювантній або метастатичній ендокринній терапії або після неї, і не отримав попереднє лікування за допомогою інгібітору CDK4/6 або SERD.

5 Відповідно до одного варіанта здійснення пацієнту, якому вводили комбінацію летрозолу і абемациклібу, вводили 2,5 мг летрозолу один раз на день і 125 мг абемациклібу два рази на день.

Відповідно до іншого варіанта здійснення пацієнту, якому вводили комбінацію анастрозолу і абемациклібу, вводили 1 мг анастрозолу один раз на день і 125 мг абемациклібу два рази на день.

10 Відповідно до іншого варіанта здійснення пацієнту, якому вводили комбінацію фулвестранту і абемациклібу, вводили ін'єкцію 500 мг фулвестранту у вигляді двох 5 мл ін'єкцій внутрішньом'язово в сідниці (сіднична ділянка), зі швидкістю, що становить 1-2 хвилини на ін'єкцію, одну в кожну сідницю, в дні 1, 15 і 29 і потім один раз на місяць, і 125 мг абемациклібу два рази на день.

15 Відповідно до іншого варіанта здійснення у пацієнта спостерігається більший час виживаності без прогресування захворювання у порівнянні з пацієнтом, якому вводили комбінацію летрозолу і абемациклібу, і причому рак молочної залози являє собою ER+/HER2- поширений або метастатичний рак молочної залози, і пацієнт не отримав попередню системну протиракову терапію з приводу свого поширеного/метастатичного захворювання, і не отримав попереднє лікування за допомогою інгібітору CDK4/6 або SERD.

20 Відповідно до додаткового варіанта здійснення пацієнту, якому вводили комбінацію летрозолу і абемациклібу, вводили 2,5 мг летрозолу один раз на день і 125 мг абемациклібу два рази на день.

25 Відповідно до іншого варіанта здійснення цього аспекту у пацієнта спостерігається більший час виживаності без прогресування захворювання у порівнянні з пацієнтом, якому вводили абемацикліб в якості монотерапії.

Відповідно до додаткового варіанта здійснення рак молочної залози являє собою ER+/HER2- поширений або метастатичний рак молочної залози, і пацієнт отримав попередню системну протиракову терапію, включаючи в себе ≤ 2 попередні хіміотерапії з приводу метастатичного раку молочної залози, дозволені для його поширеного або метастатичного захворювання, і причому попередня системна протиракова терапія не включала в себе інгібітор CDK4/6 або SERD.

30 Відповідно до додаткового варіанта здійснення пацієнту, якому вводили абемацикліб в якості монотерапії, вводили 200 мг абемациклібу два рази на день.

СКЛАДИ, ВВЕДЕННЯ І ЗАСТОСУВАННЯ

Комбінована терапія, яка містить елацестрант і інгібітор CDK, була раніше описана в публікації заявки на видачу патенту США № 2018/0169101, повний зміст якої повністю включено в даний документ за допомогою посилання.

40 Комбінація RAD1901 або його сольватів (наприклад, гідрату) або солей і абемациклібу

Як RAD1901 або його сольвати (наприклад, гідрат), або солі, так і абемацикліб при введенні індивідууму окремо мають терапевтичну дію на одну або кілька форм раку або пухлин. Несподівано було виявлено, що при введенні суб'єкту в комбінації RAD1901 або його сольвати (наприклад, гідрат) або солі і абемацикліб мають значно поліпшену дію на форми раку/пухлини.

45 Інгібування росту або регрес пухлини можуть бути локалізовані в окремій пухлині або в групі пухлин в конкретній тканині або органі або можуть бути системними (тобто впливати на пухлини у всіх тканинах або органах).

Оскільки відомо, що RAD1901 зв'язується переважно з ER α в порівнянні з рецептором естрогену бета (ER β), якщо не вказано інше, рецептор естрогену, рецептор естрогену альфа, ER α , ER, ER α дикого типу і ESR1 використовуються в даному документі як взаємозамінні. Відповідно до деяких варіантів здійснення ER+ клітини надлишково експресують ER α . Відповідно до деяких варіантів здійснення у пацієнта є одна або декілька клітин у пухлині, що експресують одну або декілька форм ER β . Відповідно до деяких варіантів здійснення ER α -позитивна пухлина і/або рак асоційовані з раком молочної залози, матки, яєчників або гіпофіза. Відповідно до деяких з цих варіантів здійснення у пацієнта є пухлина, розташована в тканині молочної залози, матки, яєчника або гіпофіза. Відповідно до тих варіантів здійснення, де у пацієнта є пухлина, розташована в молочній залозі, пухлина може бути асоційована з внутрішньопротоковим раком молочної залози, який може бути або не бути позитивним щодо HER2, а для HER2+ пухлин, пухлини можуть експресувати високий або низький рівень HER2. Відповідно до інших варіантів здійснення у пацієнта є пухлина, розташована в іншій тканині або

органі (наприклад, у кістці, м'язах, головному мозку), але, тим не менш, вона асоційована з раком молочної залози, матки, яєчників або гіпофіза (наприклад, пухлини, що виникли в результаті міграції або метастазування раку молочної залози, матки, яєчників або гіпофіза) Відповідно, відповідно до деяких варіантів здійснення способів інгібування росту пухлини або регресу пухлини, представлених в даному документі, пухлина, що є мішенню, являє собою метастатичну пухлину і/або пухлину, що характеризується надмірною експресією ER в інших органах (наприклад, кістках і/або м'язах). Відповідно до деяких варіантів здійснення цільова пухлина являє собою пухлину і/або рак головного мозку. Відповідно до деяких варіантів здійснення пухлина, що є мішенню, є більш чутливою до лікування RAD1901 і абемациклібом, ніж до лікування іншим SERD (наприклад, фулвестрантом, TAS-108 (SR16234), ZK191703, RU58668, GDC-0810 (ARN-810), GW5638/DPC974, SRN-927, IC182782 і AZD9496), інгібіторами Her2 (наприклад, наступним: трастузумаб, лапатиніб, адотрастузумаб емтанзин і/або пертузумаб), хіміотерапією (наприклад, наступним: абраксан, адріаміцин, карбоплатин, цитоксан, даунорубіцин, доксил, елленс, фторурацил, гемзар, халавен, ікземпра, метотрексат, мітоміцин, мітоксантрон, навельбін, таксол, таксотер, тіотепа, вінкристин і кселода), інгібітором ароматази (наприклад, наступним: анастрозол, екземестан і летрозол), селективними модуляторами рецепторів естрогену (наприклад, наступним: тамоксифен, ралоксифен, лазофоксифен і/або тореміфен), інгібітором ангиогенезу (наприклад, бевацизумабом) і/або ритуксимабом.

Відповідно до деяких варіантів здійснення способів інгібування росту пухлини або регресу пухлини, передбачених в даному документі, способи додатково передбачають стадію визначення того, чи є у пацієнта пухлина, що експресує ER α , до введення комбінації абемациклібу і RAD1901 або його сольватів (наприклад, гідрату) або солей. Відповідно до деяких варіантів здійснення способів інгібування росту пухлини або регресу пухлини, передбачених в даному документі, способи додатково передбачають стадію визначення того, чи є у пацієнта пухлина, що експресує мутантний ER α , до введення комбінації абемациклібу і RAD1901 або його сольватів (наприклад, гідрату) або солей. Відповідно до деяких варіантів здійснення способів інгібування росту пухлини або регресу пухлини, передбачених в даному документі, способи додатково передбачають стадію визначення того, чи є у пацієнта пухлина, що експресує ER α , яка реагує або не реагує на лікування фулвестрантом, до введення комбінації абемациклібу і RAD1901 або його сольватів (наприклад, гідрату) або солей. Ці визначення можуть бути виконані з використанням будь-якого способу виявлення експресії, відомого у даній галузі техніки, і можуть бути виконані *in vitro* з використанням зразка пухлини або тканини, взятого у суб'єкта.

Крім демонстрації здатності RAD1901 інгібувати ріст пухлин в пухлинах, що експресують ER α дикого типу, RAD1901 демонструє несподівану здатність інгібувати ріст пухлин, що експресують мутантну форму ER α , а саме Y537S ER α . Оцінки комп'ютерного моделювання прикладів мутацій ER α показали, що жодна з цих мутацій не повинна була вплинути на LBD або специфічно перешкоджати зв'язуванню RAD1901, наприклад, з ER α , який характеризується одним або декількома мутантами, вибраними з групи, що складається з ER α з мутантом Y537X, де X являє собою S, N або C, ER α з мутантом D538G і ER α з мутантом S463P. На основі цих результатів в даному документі передбачені способи інгібування росту або забезпечення регресу пухлини, яка є позитивною щодо ER α , який характеризується одним або декількома мутантами в ліганд-зв'язуючому домені (LBD), вибраними з групи, що складається з Y537X 1, де X1 являє собою S, N або C, D538G, L536X2, де X2 являє собою R або Q, P535H, V534E, S463P, V392I, E380Q, особливо Y537S ER α , у суб'єкта з раком шляхом введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості комбінації абемациклібу і RAD1901 або його сольватів (наприклад, гідрату) або солей. Використовуваний в даному документі термін "мутантний ER α " відноситься до ER α , який містить одну або кілька замінів або делецій, і його варіантів, що містять, складаються або складаються по суті з амінокислотної послідовності з щонайменше 80 %, щонайменше 85 %, щонайменше 90 %, ідентичність щонайменше 95 %, щонайменше 97 %, щонайменше 98 %, щонайменше 99 % або щонайменше 99,5 % ідентичністю по відношенню до амінокислотної послідовності ER α .

Крім інгібування росту пухлини раку молочної залози в моделі ксенотрансплантата на тваринах, RAD1901 проявляє значне накопичення в пухлинних клітинах і здатний проникати через гематоенцефалічний бар'єр. Здатність проникати через гематоенцефалічний бар'єр була підтверджена шляхом демонстрації того, що введення RAD1901 значно подовжує виживаність на моделі ксенотрансплантата з метастазами в головний мозок. Відповідно, відповідно до деяких варіантів здійснення способів інгібування росту пухлини або регресу пухлини, передбачених в даному документі, ER α -позитивна пухлина, що є мішенню, розташована в

головному мозку або іншому місці центральної нервової системи. Відповідно до деяких з цих варіантів здійснення ER α -позитивна пухлина в першу чергу асоціюється з раком головного мозку. Відповідно до інших варіантів здійснення ER α -позитивна пухлина являє собою метастатичну пухлину, яка в першу чергу асоціюється з іншим типом раку, таким як рак молочної залози, матки, яєчників або гіпофіза, або пухлину, яка мігрувала з іншої тканини або органу. Відповідно до деяких з цих варіантів здійснення пухлина являє собою метастази в головний мозок, такі як метастази раку молочної залози в головний мозок (BCBM). Відповідно до деяких варіантів здійснення способів, розкритих в даному документі, RAD1901 або його сольвати (наприклад, гідрат) або солі накопичуються в одній або декількох клітинах у цільовій пухлині.

Відповідно до деяких варіантів здійснення способів, розкритих в даному документі, RAD1901 або його сольвати (наприклад, гідрат) або солі переважно накопичуються в пухлині при співвідношенні T/P (концентрація RAD1901 в пухлині/концентрація RAD1901 в плазмі), що становить приблизно 15 або вище, приблизно 18 або вище, приблизно 19 або вище, приблизно 20 або вище, приблизно 25 або вище, приблизно 28 або вище, приблизно 30 або вище, приблизно 33 або вище, приблизно 35 або вище або приблизно 40 або вище.

Результати показали, що введення RAD1901 захищає від втрати кісткової маси у щурів після оваріектомії. Відповідно, відповідно до деяких варіантів здійснення способів інгібування росту пухлини або регресу пухлини, передбачених в даному документі, введення комбінації абемациклібу і RAD1901 або його сольватів (наприклад, гідрату) або солей не спричиняє небажаного впливу на кістку, включаючи в себе, наприклад, небажаний вплив на наступне: об'ємна щільність кістки, поверхнева щільність кістки, мінеральна щільність кістки, число трабекул, товщина трабекул, відстань між трабекулами, щільність сполучної тканини і/або уявна густина кістки у суб'єкта, що піддається лікуванню. Оскільки тамоксифен може бути асоційований з втратою кісткової маси у жінок в менопаузі, а фулвестрант може порушувати кісткові структури через свій механізм дії, комбінація абемациклібу і RAD1901 або його сольватів (наприклад, гідрату) або солей може бути особливо придатною для жінок в менопаузі, пухлин, стійких до тамоксифену або антиестрогенової терапії, і пацієнтів з остеопорозом і/або високим ризиком остеопорозу.

Було показано, що RAD1901 протидіє естрадіоловій стимуляції тканин матки у щурів після оваріектомії. Крім того, у суб'єктів-людей, які отримували лікування за допомогою RAD1901 в дозуванні, що становить 200 мг або до 500 мг один раз на день, стандартизоване значення накопичення (SUV) для тканин матки, м'язів і кісток, що не експресували в значній мірі ER, практично не показало будь-яких змін в сигналах до і після лікування. Відповідно, відповідно до деяких варіантів здійснення таке введення також не призводить до небажаних ефектів на інші тканини, включаючи в себе, наприклад, тканину матки, м'язів або молочної залози.

RAD1901 або його сольвати (наприклад, гідрат) або солі і абемацикліб вводять в комбінації суб'єкту, що цього потребує. Фраза "в комбінації" означає, що RAD1901 або його сольвати (наприклад, гідрат) або солі можна вводити до, під час або після введення абемациклібу. Наприклад, RAD1901 або його сольвати (наприклад, гідрат) або солі і абемацикліб можна вводити з інтервалом між ними, що становить приблизно один тиждень, приблизно 6 днів, приблизно 5 днів, приблизно 4 дні, приблизно 3 дні, приблизно 2 дні, приблизно 24 години, приблизно 23 години, приблизно 22 години, приблизно 21 годину, приблизно 20 годин, приблизно 19 годин, приблизно 18 годин, приблизно 17 годин, приблизно 16 годин, приблизно 15 годин, приблизно 14 годин, приблизно 13 годин, приблизно 12 годин, приблизно 11 годин, приблизно 10 годин, приблизно 9 годин, приблизно 8 годин, приблизно 7 годин, приблизно 6 годин, приблизно 5 годин, приблизно 4 години, приблизно 3 години, приблизно 2 години, приблизно 1 годину, приблизно 55 хвилин, приблизно 50 хвилин, приблизно 45 хвилин, приблизно 40 хвилин, приблизно 35 хвилин, приблизно 30 хвилин, приблизно 25 хвилин, приблизно 20 хвилин, приблизно 15 хвилин, приблизно 10 хвилин або приблизно 5 хвилин. Відповідно до інших варіантів здійснення RAD1901 або його сольвати (наприклад, гідрат) або солі і абемацикліб вводять суб'єкту одночасно або по суті одночасно. Відповідно до деяких з цих варіантів здійснення RAD1901 або його сольвати (наприклад, гідрат) або солі і абемацикліб можна вводити як частину одного складу.

Дозування

Терапевтично ефективна кількість комбінації абемациклібу і RAD1901 або його сольватів (наприклад, гідрату) або солей для застосування в розкритих в даному документі способах являє собою кількість, яка при введенні протягом певного інтервалу часу призводить до досягнення одного або декількох терапевтичних критеріїв (наприклад, уповільнення або зупинка росту пухлини, що призводить до регресу пухлини, припинення симптомів і т.д.). Комбінацію для

застосування в розкритих в даному документі способах можна вводити суб'єкту один або декілька разів. Відповідно до тих варіантів здійснення, де сполуки вводять декілька разів, їх можна вводити через встановлені проміжки часу, наприклад, щодня, через день, щотижня або щомісяця. Альтернативно, їх можна вводити з нерегулярним інтервалом, наприклад, по мірі
 5 необхідності, виходячи із симптомів, стану здоров'я пацієнта і т.п. Терапевтично ефективну кількість комбінації можна вводити один раз на день один день, щонайменше 2 дні, щонайменше 3 дні, щонайменше 4 дні, щонайменше 5 днів, щонайменше 6 днів, щонайменше 7 днів, по щонайменше 10 днів або щонайменше 15 днів. Необов'язково, статус раку або регрес пухлини відстежують під час або після лікування, наприклад, за допомогою сканування FES-
 10 PET суб'єкта. Дозування комбінації, що вводиться суб'єкту, може бути збільшене або зменшене в залежності від статусу раку або регресу виявленої пухлини.

В ідеалі, терапевтично ефективна кількість не перевищує максимально переносиму дозу, при якій 50 % або більше суб'єктів, які зазнали лікування, відчувають нудоту або інші реакції токсичності, які перешкоджають подальшому введенню лікарського засобу. Терапевтично
 15 ефективна кількість може варіюватися для суб'єкта в залежності від безлічі факторів, включаючи в себе різноманітність і ступінь симптомів, стать, вік, масу тіла або загальний стан здоров'я суб'єкта, спосіб введення та тип солі або сольвату, варіації в сприйнятливості до лікарського засобу, конкретний тип захворювання і т.д.

Приклади терапевтично ефективних кількостей RAD1901 або його сольватів (наприклад, гідрату) або солей для застосування в способах, розкритих в даному документі, включають в себе без обмеження дозування, що становить приблизно 150 - приблизно 1500 мг, приблизно 200 - приблизно 1500 мг, приблизно 250 - приблизно 1500 мг або приблизно 300 - приблизно 1500 мг один раз на день для суб'єктів із стійкими, ER-залежними пухлинами або формами раку; дозування приблизно 150 - приблизно 1500 мг, приблизно 200 - приблизно 1000 мг або
 25 приблизно 250 - приблизно 1000 мг або приблизно 300 - приблизно 1000 мг один раз на день для суб'єктів як із залежними від ER дикого типу пухлинами і/або формами раку, так і зі стійкими пухлинами і/або формами раку; і дозування приблизно 300 - приблизно 500 мг, приблизно 300 - приблизно 550 мг, приблизно 300 - приблизно 600 мг, приблизно 250 - приблизно 500 мг, приблизно 250 - приблизно 550 мг, приблизно 250 - приблизно 600 мг, приблизно 200 -
 30 приблизно 500 мг, приблизно 200 - приблизно 550 мг, приблизно 200 - приблизно 600 мг, приблизно 150 - приблизно 500 мг, приблизно 150 - приблизно 550 мг або приблизно 150 - приблизно 600 мг один раз на день для суб'єктів з пухлинами і/або формами раку, переважно залежними від ER дикого типу. Відповідно до деяких варіантів здійснення дозування сполуки відповідно до формули I (наприклад, RAD1901) або його солі або сольвату для застосування в
 35 розкритих в даному документі способах, загальне для дорослого суб'єкта, може становити приблизно 200 мг, 400 мг, 30 мг - 2000 мг, 100 мг - 1500 мг або 150 мг - 1500 мг перорально, один раз на день. Це добове дозування може бути досягнуто за допомогою одноразового введення або багаторазових введень.

Введення доз RAD1901 з абемациклібом може бути виконано з RAD1901 в дозах 100, 200, 400, 500, 600, 700, 800, 900 або 1000 мг на день. Зокрема, згадані дози 200 мг, 400 мг, 500 мг, 600 мг, 800 мг і 1000 мг на день. При певних обставинах кращою є схема введення доз два рази на день (BID). Несподівано тривалий період напіввиведення RAD1901 у людей після введення перорально робить цей варіант особливо життєздатним. Відповідно, лікарський засіб можна вводити у вигляді 200 мг два рази на день (всього 400 мг на день), 250 мг два рази на день (всього 500 мг на день), 300 мг два рази на день (всього 600 мг на день), 400 мг два рази на день (всього 800 мг на день) або 500 мг два рази на день (всього 1000 мг на день). Переважно введення доз є пероральним. Доза абемациклібу може становити від 50 до 500 мг на день або від 150 до 450 мг на день, і введення дози може бути щоденним в 28-денних циклах або менше 28 днів в 28-денних циклах, наприклад, 21 день на 28-денний цикл або 14 днів на 28-денний цикл або 7 днів на 28-денні цикли. Відповідно до деяких варіантів здійснення дозу абемациклібу вводять один раз на день або переважно за схемою введення дози два рази на день, коли введення дози є пероральним. У разі введення дози два рази на день дози можуть бути відокремлені інтервалами, що становлять 4 години, 8 годин або 12 годин. Відповідно до деяких варіантів здійснення абемацикліб вводять в дозі 150 мг два рази на день перорально, причому рекомендуються інтервали між дозами, що становлять 12 годин.
 55

Як було виявлено, здається, існує значний синергізм між інгібіторами RAD1901 і cdk 4/6, і тому передбачається зниження дози RAD1901 і/або абемациклібу в порівнянні зі звичайною рекомендованою або схваленою дозою. Наприклад, RAD1901 може бути рекомендований для монотерапевтичного лікування в дозах, що становлять 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900 або 1000 мг або, більш конкретно, в дозах, що становлять 200 мг, 400 мг, 500 мг, 600 мг,
 60

800 мг і 1000 мг на день. У комбінації зниження зазначеної дози на задану частку означає, що можливі дози на 25 % - 75 % менше, ніж звичайна доза. В якості необмежуючого прикладу рекомендована доза RAD1901, що становить 400 мг на день, може бути знижена до кінцевої дози, що становить від 100 мг до 300 мг на день або 100 мг на день, 200 мг на день або 300 мг на день. Якщо доза RAD1901 знижується, як описано, як правило, застосовується однакове відсоткове зниження, незалежно від того, чи вводиться доза двічі на день або один раз на день. Наприклад, доза 400 мг два рази на день, знижена на 50 %, буде вводиться за схемою 200 мг два рази на день. За деякими винятками, зниження добової рекомендованої дози два рази на день може бути достатнім, щоб забезпечити можливість введення загальної добової дози у вигляді одноразової добової дози. Наприклад, звичайна доза 300 мг два рази на день, яку вводять в комбінації з абемациклібом, може бути знижена на 50 %. Відповідно, доза може бути введена у вигляді 150 мг два рази на день або 300 мг один раз на день.

Аналогічно, звичайна рекомендована доза абемациклібу може бути знижена при використанні в комбінації з RAD1901. Дозу абемациклібу можна знизити і комбінувати зі звичайною рекомендованою дозою монотерапії RAD1901 або зниженою дозою RAD1901, причому знижена доза на 25 % - 75 % менше, ніж звичайна рекомендована доза, як ілюстративно показано безпосередньо вище. Наприклад, рекомендована доза абемациклібу, що становить 150 мг два рази на день, може бути введена у вигляді дози два рази на день, яка на 25 % - 75 % менше, ніж доза 150 мг два рази на день. Наприклад, 150 мг абемациклібу два рази на день можна знизити до дози два рази на день, що становить 37,5 мг - 112,5 мг (загальна добова доза, яка становить 75 мг - 225 мг). Альтернативно, може бути бажано знизити частоту введення абемациклібу від рекомендованих 28 днів на цикл до деякої меншої кількості. Наприклад, частоту введення доз можна знизити до 22 днів - 27 днів з 28-денного циклу або до 21 днів з 28-денного циклу, або частоту введення доз можна знизити до 15 днів - 20 днів з 28-денного циклу або до 14 днів з 28-денного циклу, або частоту введення доз можна знизити до 8 днів - 13 днів з 28-денного циклу або всього до 7 днів з 28-денного циклу. Дні введення доз можуть бути послідовними або комбінованими по мірі необхідності в залежності від обставин. Відповідно до одного варіанта здійснення загальна доза протягом інтервалу введення доз знижується на 25 % - 75 % від рекомендованої дози, і це зниження може відбуватися в результаті менш частого введення доз, зменшеного дозування або їх комбінації. Наприклад, рекомендований цикл введення доз, що становить 28 днів абемациклібу в дозі, що становить 150 мг два рази на день (300 мг всього на день) призводить до загальної дози протягом 28 днів, що становить 8400 мг (28 днів помножені на 300 мг всього на день). Ця кількість може бути зменшена до від 2100 мг за 28 днів до 6300 мг за 28 днів.

Відповідно до деяких варіантів здійснення терапевтично ефективна кількість комбінації може включати в себе терапевтично ефективну кількість будь-якої сполуки, що вводиться окремо. Відповідно до інших варіантів здійснення через значно поліпшений синергічний терапевтичний ефект, що досягається комбінацією, терапевтично ефективні кількості RAD1901 або його сольватів (наприклад, гідрату) або солей і абемациклібу при введенні в комбінації можуть бути менше, ніж терапевтично ефективні кількості RAD1901 або його сольватів (наприклад, гідрату) або солей і абемациклібу, необхідні при введенні окремо; і одну або обидві сполуки можна вводити в дозуванні, яке нижче, ніж дозування, в якому вони зазвичай вводяться при роздільному введенні. Без прив'язки до будь-якої конкретної теорії, комбінована терапія забезпечує значно покращений ефект за рахунок зниження дозування щонайменше одного або всіх з RAD1901 або його сольватів (наприклад, гідрату) або солей і абемациклібу, тим самим усуваючи або послаблюючи небажані токсичні побічні ефекти.

Відповідно до деяких варіантів здійснення терапевтично ефективна кількість RAD1901 або його сольватів (наприклад, гідрату) або солей при введенні в якості частини комбінації становить приблизно 30 % - приблизно 200 %, приблизно 40 % - приблизно 200 %, приблизно 50 % - приблизно 200 %, приблизно 60 % - приблизно 200 %, приблизно 70 % - приблизно 200 %, приблизно 80 % - приблизно 200 %, приблизно 90 % - приблизно 200 %, приблизно 100 % - приблизно 200 %, 30 % - приблизно 150 %, приблизно 40 % - приблизно 150 %, приблизно 50 % - приблизно 150 %, приблизно 60 % - приблизно 150 %, приблизно 70 % - приблизно 150 %, приблизно 80 % - приблизно 150 %, приблизно 90 % - приблизно 150 %, приблизно 100 % - приблизно 150 %, приблизно 30 % - приблизно 120 %, приблизно 40 % - приблизно 120 %, приблизно 50 % - приблизно 120 %, приблизно 60 % - приблизно 120 %, приблизно 70 % - приблизно 120 %, приблизно 80 % - приблизно 120 %, приблизно 90 % - приблизно 120 %, приблизно 100 % - приблизно 120 %, 30 % - приблизно 110 %, приблизно 40 % - приблизно 110 %, приблизно 50 % - приблизно 110 %, приблизно 60 % - приблизно 110 %, приблизно 70 % - приблизно 110 %, приблизно 80 % - приблизно 110 %, приблизно 90 %

- приблизно 110 % або приблизно 100 % - приблизно 110 % від терапевтично ефективної кількості RAD1901 або його сольватів (наприклад, гідрату) або солей при введенні окремо. Відповідно до деяких варіантів здійснення терапевтично ефективна кількість абемациклібу при введенні в якості частини комбінації становить приблизно 30 % - приблизно 200 %, приблизно 40 % - приблизно 200 %, приблизно 50 % - приблизно 200 %, приблизно 60 % - приблизно 200 %, приблизно 70 % - приблизно 200 %, приблизно 80 % - приблизно 200 %, приблизно 90 % - приблизно 200 %, приблизно 100 % - приблизно 200 %, 30 % - приблизно 150 %, приблизно 40 % - приблизно 150 %, приблизно 50 % - приблизно 150 %, приблизно 60 % - приблизно 150 %, приблизно 70 % - приблизно 150 %, приблизно 80 % - приблизно 150 %, приблизно 90 % - приблизно 150 %, приблизно 100 % - приблизно 150 %, приблизно 30 % - приблизно 120 %, приблизно 40 % - приблизно 120 %, приблизно 50 % - приблизно 120 %, приблизно 60 % - приблизно 120 %, приблизно 70 % - приблизно 120 %, приблизно 80 % - приблизно 120 %, приблизно 90 % - приблизно 120 %, приблизно 100 % - приблизно 120 %, 30 % - приблизно 110 %, приблизно 40 % - приблизно 110 %, приблизно 50 % - приблизно 110 %, приблизно 60 % - приблизно 110 %, приблизно 70 % - приблизно 110 %, приблизно 80 % - приблизно 110 %, приблизно 90 % - приблизно 110 % або приблизно 100 % - приблизно 110 % від терапевтично ефективної кількості абемациклібу при введенні окремо.

Відповідно до деяких варіантів здійснення форми раку або пухлини являють собою стійкі ER-залежні форми раку або пухлини (наприклад, ті, що мають мутантні ER-зв'язуючі домени (наприклад, ER α , що містить одну або кілька мутацій, включаючи в себе без обмеження Y537X1, де X1 являє собою S, N або C, D538G, L536X 2, де X2 являє собою R або Q, P535H, V534E, S463P, V392I, E380Q і їх комбінації), пухлини, що надлишково експресують ER або пухлину і/або рак, проліферація яких стає незалежною від ліганду, або пухлини і/або форми раку, які прогресують при лікуванні іншим SERD (наприклад, фулвестрантом, TAS-108 (SR16234), ZK191703, RU58668, GDC-0810 (ARN-810), GW5638/DPC974, SRN-927, ICI182782 і AZD9496), інгібіторами Her2 (наприклад, наступним: трастузумаб, лапатиніб, адотрастузумаб емтанзин і/або пертузумаб), хіміотерапією (наприклад, наступним: абраксан, адриаміцин, карбоплатин, цитоксан, даунорубіцин, доксил, елленс, фторурацил, гемзар, халавен, ікземпра, метотрексат, мітоміцин, мітоксантрон, навельбін, таксол, таксотер, тіотепа, вінкрестин і кселода), інгібітором ароматази (наприклад, наступним: анастрозол, екземестан і летрозол), селективними модуляторами рецепторів естрогену (наприклад, наступним: тамоксифен, ралоксифен, лазофоксифен і/або тореміфен), інгібітором ангиогенезу (наприклад, бевацизумабом) і/або ритуксимабом).

Відповідно до деяких варіантів здійснення дозування RAD1901 або його сольватів (наприклад, гідрату) або солей в комбінації з абемациклібом для застосування в розкритих в даному документі способах, загальне для дорослого суб'єкта, може становити приблизно 30 мг - 2000 мг, 100 мг - 1500 мг або 150 мг - 1500 мг перорально, один раз на день. Це добове дозування може бути досягнуто шляхом одноразового введення або багаторазових введень.

Комбінація абемациклібу і RAD1901 або його сольватів (наприклад, гідрату) або солей можна вводити суб'єкту один або декілька разів. Відповідно до тих варіантів здійснення, де сполуки вводять декілька разів, їх можна вводити через встановлені проміжки часу, наприклад, щодня, через день, щотижня або щомісяця. Альтернативно, їх можна вводити з нерегулярним інтервалом, наприклад, по мірі необхідності, виходячи із симптомів, стану здоров'я пацієнта і т.п.

Склад

Відповідно до деяких варіантів здійснення RAD1901 або його сольвати (наприклад, гідрат) або солі і абемацикліб вводять в окремих складах. Відповідно до деяких з цих варіантів здійснення складу можуть бути одного і того ж типу. Наприклад, обидва складу можуть бути розроблені для перорального введення (наприклад, у вигляді двох окремих таблеток) або для ін'єкції (наприклад, у вигляді двох окремих складів для ін'єкцій). Відповідно до інших варіантів здійснення RAD1901 або його сольвати (наприклад, гідрат) або солі і абемацикліб можуть бути складені в різних типах складів. Наприклад, одна сполука може перебувати в складі, призначеному для перорального введення, а інша може перебувати в складі, призначеному для ін'єкцій.

Відповідно до інших варіантів здійснення RAD1901 або його сольвати (наприклад, гідрат) або солі і абемацикліб вводять як частину одного складу. Наприклад, RAD1901 або його сольвати (наприклад, гідрат) або солі і абемацикліб складені у вигляді однієї таблетки для перорального введення або у вигляді одноразової дози для ін'єкції. Відповідно до деяких варіантів здійснення в даному документі передбачені комбіновані складу, що містять RAD1901 або його сольвати (наприклад, гідрат) або солі і абемацикліб. Відповідно до деяких варіантів

здійснення введення сполук у вигляді єдиного складу покращує дотримання пацієнтом схеми і режиму лікування.

Терапевтично ефективна кількість кожної сполуки при введенні в комбінації може бути нижче, ніж терапевтично ефективна кількість кожної сполуки, що вводиться окремо.

5 Відповідно до деяких варіантів здійснення склад, що містить RAD1901 або його сольвати (наприклад, гідрат) або солі, абемацикліб, або як RAD1901 або його сольвати (наприклад, гідрат) або солі, так і абемацикліб, може додатково містити одну або декілька фармацевтичних допоміжних речовин, носіїв, ад'ювантів і/або консервантів.

10 RAD1901 або його сольвати (наприклад, гідрат) або солі і абемацикліб для застосування в розкритих в даному документі способах можуть бути складені у вигляді одиничних лікарських форм, що означає фізично дискретні одиниці, придатні в якості одиничного дозування для суб'єктів, що перебувають на лікуванні, причому кожна одиниця містить попередньо визначену кількість активного матеріалу, розраховану для отримання бажаного терапевтичного ефекту, не обов'язково в поєднанні з відповідним фармацевтичним носієм. Одинична лікарська форма
15 може бути призначена для одноразової добової дози або однієї з декількох добових доз (наприклад, приблизно від 1 до 4 або більше разів на день). При використанні декількох добових доз одинична лікарська форма може бути однаковою або різною для кожної дози. Відповідно до деяких варіантів здійснення сполуки можуть бути складені для контрольованого вивільнення.

20 RAD1901 або його сольвати (наприклад, гідрат) або солі і солі або сольвати і абемацикліб для застосування в розкритих в даному документі способах можуть бути складені згідно з будь-яким доступним загальноприйнятим способом. Приклади кращих лікарських форм включають в себе таблетку, порошок, тонку гранулу, гранулу, таблетку з покриттям, капсулу, сироп, пастилку, засіб для інгаляцій, супозиторій, ін'єкційний препарат, мазь, очну мазь, очні краплі, краплі в ніс,
25 краплі для вух, гарячий вологий компрес, лосьйон тощо. У складі, як правило, використовують добавки, такі як розчинник, сполучний засіб, розпушувач, змазуючий засіб, барвник, ароматизатор і при необхідності можна використовувати стабілізатор, емульгатор, підсилювач абсорбції, поверхнево-активну речовину, регулятор рН, антисептик, антиоксидант і т.п. Крім того, отримання складу також здійснюється шляхом комбінування композицій, які, як правило, використовуються в якості вихідного матеріалу для фармацевтичного складу, відповідно до загальноприйнятих способів. Приклади цих композицій включають в себе, наприклад, наступне:
30 (1) масло, таке як соєва олія, яловичий жир і синтетичний гліцерид; (2) вуглеводень, такий як рідкий парафін, сквалан і твердий парафін; (3) складноефірне масло, таке як октилдодецилміристинова кислота і ізопропілміристинова кислота; (4) вищий спирт, такий як цетостеариловий спирт і бегеніловий спирт; (5) силіконова смола; (6) силіконове масло; (7) поверхнево-активна речовина, така як складний ефір поліоксиетилену і жирної кислоти, складний ефір сорбітану і жирної кислоти, складний ефір гліцерину і жирної кислоти, складний ефір поліоксиетиленсорбітану і жирної кислоти, тверде поліоксиетиленове касторове масло і блок-сополімер поліоксиетилену і поліоксипропілену; (8) водорозчинна макромолекула, така як
40 гідроксиетилцелюлоза, поліакрилова кислота, карбоксивініловий полімер, поліетиленгліколь, полівінілпіролідон і метилцелюлоза; (9) нижчий спирт, такий як етанол та ізопропанол; (10) полівалентний спирт, такий як гліцерин, пропіленгліколь, дипропіленгліколь і сорбітол; (11) цукор, такий як глюкоза і тростинний цукор; (12) неорганічний порошок, такий як безводна кремнієва кислота, алюмосилікат магнію і силікат алюмінію; (13) очищена вода і т.п. Добавки для застосування у вищезгаданих складах можуть включати в себе, наприклад, 1) лактозу, кукурудзяний крохмаль, сахарозу, глюкозу, маніт, сорбіт, кристалічну целюлозу і діоксид кремнію в якості розчинника; 2) полівініловий спирт, полівініловий ефір, метилцелюлозу, етилцелюлозу, аравійську камедь, трагакант, желатин, шелак, гідроксипропілцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу, полівінілпіролідон, блок-сополімер поліпропіленгліколю і
45 поліоксиетилену, меглумін, цитрат кальцію, декстрин, пектин тощо в якості сполучного засобу; 3) крохмаль, агар, желатиновий порошок, кристалічну целюлозу, карбонат кальцію, бікарбонат натрію, цитрат кальцію, декстрин, пектинову кислоту, карбоксиметилцелюлозу/кальцій тощо в якості розпушувача; 4) стеарат магнію, тальк, поліетиленгліколь, діоксид кремнію, конденсовану рослинну олію тощо в якості змазуючого засобу; 5) будь-які барвники, додавання яких є фармацевтично прийнятним, підходять в якості барвника; 6) какао-порошок, ментол, ароматизатор, олія м'яти перцевої, порошок кориці в якості ароматизатора; 7) антиоксиданти, додавання яких прийнятно з фармацевтичної точки зору, такі як аскорбінова кислота або альфа-токоферол.

60 Абемацикліб і RAD1901 або його сольвати (наприклад, гідрат) або солі для застосування в розкритих в даному документі способах можуть бути складені у вигляді фармацевтичної

композиції в якості будь-якої однієї або декількох активних сполук, описаних в даному документі, і фізіологічно прийнятної носія (який також називається фармацевтично прийнятним носієм або розчином або розчинником). Такі носії та розчини включають в себе фармацевтично прийнятні солі і сольвати сполук, що використовуються в способах відповідно до даного винаходу, і суміші, що містять дві або більше таких сполук, фармацевтично прийнятні солі сполук і фармацевтично прийнятні сольвати сполук. Такі композиції отримують відповідно до прийнятних фармацевтичних процедур, таких як описані в Remington's Pharmaceutical Sciences, 17-е видання, вид. Alfonso R. Gennaro, Mack Publishing Company, Eaton, Pa. (1985), яка включена в даний документ за допомогою посилання.

Термін "фармацевтично прийнятний носій" відноситься до носія, який не викликає алергічної реакції або інших небажаних ефектів у пацієнтів, яким він вводиться, і є сумісним з іншими інгредієнтами в складі. Фармацевтично прийнятні носії включають в себе, наприклад, фармацевтичні розріджувачі, допоміжні речовини або носії, вибрані відповідним чином відповідно до передбачуваної форми введення і узгоджуються з загальноприйнятною фармацевтичною практикою. Наприклад, тверді носії/розріджувачі включають в себе без обмеження наступне: камедь, крохмаль (наприклад, кукурудзяний крохмаль, прежелатинізований крохмаль), цукор (наприклад, лактоза, маніт, сахароза, глюкоза), целюлозний матеріал (наприклад, мікрокристалічна целюлоза), акрилат (наприклад, поліметилакрилат), карбонат кальцію, оксид магнію, тальк або їх суміші. Фармацевтично прийнятні носії можуть додатково містити невеликі кількості допоміжних речовин, таких як змочуючі або емульгуючі засоби, консерванти або буфери, які збільшують термін зберігання або ефективність терапевтичного засобу.

Абемацикліб і RAD1901 або його сольвати (наприклад, гідрат) або солі у вільній формі можна перетворити в сіль загальноприйнятими способами. Використовуваний в даному документі термін "сіль" є необмеженим за умови, що сіль утворена з RAD1901 або його сольватами (наприклад, гідратом) або солями і є фармакологічно прийнятною; кращі приклади солей включають в себе наступне: сіль гідрогалогеніду (наприклад, гідрохлорид, гідробромід, гідройодид і т.п.), сіль неорганічної кислоти (наприклад, сульфат, нітрат, перхлорат, фосфат, карбонат, бікарбонат і т.п.), органічна карбоксилатна сіль (наприклад, ацетатна сіль, малеатна сіль, тартратна сіль, фумаратна сіль, цитратна сіль і т.п.), органічна сульфонатна сіль (наприклад, метансульфонатна сіль, етансульфонатна сіль, бензолсульфонатна сіль, толуолсульфонатна сіль, камфорсульфонатна сіль і т.п.), сіль амінокислоти (наприклад, аспартатна сіль, глутаматна сіль і т.п.), сіль четвертинного амонію, сіль лужного металу (наприклад, сіль натрію, сіль калію і т.п.), сіль лужноземельного металу (сіль магнію, сіль кальцію і т.п.) тощо. Крім того, гідрохлоридна сіль, сульфатна сіль, метансульфонатна сіль, ацетатна сіль і т.п. є переважними в якості "фармакологічно прийнятної солі" сполук відповідно до даного винаходу.

Ізомери RAD1901 або його сольватів (наприклад, гідрату) або солей і/або абемациклібу (наприклад, геометричні ізомери, оптичні ізомери, ротамери, таутомери і т.п.) можуть бути очищені з використанням загальних засобів розділення, включаючи в себе, наприклад, перекристалізацію, оптичне розділення, таке як метод діастереомерних солей, метод ферментного фракціонування, різні типи хроматографії (наприклад, тонкошарова хроматографія, колонкова хроматографія, хроматографія на склі і т.п.) до індивідуального ізомеру. Термін "індивідуальний ізомер" в даному документі включає в себе не тільки ізомер, що має чистоту 100 %, але також ізомер, що містить ізомер, відмінний від цільового, який існує навіть при загальноприйнятій операції очищення. Кристалічний поліморф іноді існує для RAD1901 або його сольватів (наприклад, гідрату) або солей і/або абемациклібу, і всі їх кристалічні поліморфи включені в даний винахід. Кристалічний поліморф іноді є індивідуальним, а іноді - сумішшю, і обидва включені в даний опис.

Відповідно до деяких варіантів здійснення RAD1901 або його сольвати (наприклад, гідрат) або солі і/або абемацикліб можуть перебувати в формі пролікарського засобу, що означає, що він повинен зазнавати деякі зміни (наприклад, окислення або гідроліз) для досягнення своєї активної форми. Альтернативно, RAD1901 або його сольвати (наприклад, гідрат) або солі і/або абемацикліб можуть являти собою сполуку, отриману шляхом перетворення вихідного пролікарського засобу в його активну форму.

Шляхи введення

Шляхи введення RAD1901 або його сольватів (наприклад, гідрату) або солей і/або абемациклібу включають в себе без обмеження місцеве введення, пероральне введення, внутрішньошкірне введення, внутрішньом'язове введення, внутрішньочеревне введення,

внутрішньовенне введення, внутрішньоміхурову інфузію, підшкірне введення, трансдермальне введення і трансмукозальне введення.

Генне профілювання

Відповідно до деяких варіантів здійснення способи інгібування росту пухлини або регресу пухлини, передбачені в даному документі, додатково передбачають генне профілювання суб'єкта, при цьому ген, який підлягає профілюванню, являє собою один або декілька генів, вибраних з групи, що складається з 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 і VHL.

Відповідно до деяких варіантів здійснення даний винахід відноситься до способу лікування субпопуляції пацієнтів з раком молочної залози, при якому зазначена субпопуляція характеризується підвищеною експресією одного або декількох генів, розкритих вище, і лікування зазначеної субпопуляції ефективною дозою комбінації абемациклібу і RAD1901 або його сольватів (наприклад, гідрату) або солей відповідно до варіантів дозувань, описаних в даному розкритті.

Корекція дози

Крім встановлення здатності RAD1901 інгібувати ріст пухлини, RAD1901 інгібує зв'язування естрадіолу з ER в матці і гіпофізі. У цих експериментах зв'язування естрадіолу з ER в тканині матки і гіпофіза оцінювали за допомогою візуалізації FES-PET. Після лікування за допомогою RAD1901 спостережуваний рівень зв'язування ER був на рівні фону або нижче. Ці результати показують, що антагоністичний ефект RAD1901 на активність ER можна оцінити за допомогою сканування в реальному часі. На основі цих результатів в даному документі передбачені способи моніторингу ефективності лікування RAD1901 або його сольватами (наприклад, гідратом) або солями в комбінованій терапії, розкритій в даному документі, шляхом вимірювання зв'язування естрадіолу з ER в одній або декількох тканинах-мішенях, при цьому зменшення або зникнення зв'язування вказує на ефективність.

Додатково передбачені способи корекції дозування RAD1901 або його сольватів (наприклад, гідрату) або солей в комбінованій терапії, розкритій в даному документі, на основі зв'язування естрадіолу з ER. Відповідно до деяких варіантів здійснення цих способів зв'язування вимірюють в певний момент після одного або декількох введень першого дозування сполуки. Якщо зв'язування естрадіолу з ER не порушено або демонструє зниження нижче заданого порогового значення (наприклад, зниження зв'язування в порівнянні з вихідним рівнем менше ніж 5 %, менше ніж 10 %, менше ніж 20 %, менше ніж 30 % або менше ніж 50 %), перше дозування вважається занадто низьким. Відповідно до деяких варіантів здійснення ці способи передбачають додаткову стадію введення збільшеного другого дозування сполуки. Ці стадії можна повторювати, багаторазово збільшуючи дозування до тих пір, поки не буде досягнуто бажане зниження зв'язування естрадіолу з ER. Відповідно до деяких варіантів здійснення ці стадії можуть бути включені в способи інгібування росту пухлини, передбачені в даному документі. У цих способах зв'язування естрадіолу з ER може служити індикатором інгібування росту пухлини або додатковим засобом оцінки інгібування росту. Відповідно до іншого варіанта здійснення ці способи можна використовувати в поєднанні з введенням RAD1901 або його сольватів (наприклад, гідрату) або солей для цілей, відмінних від інгібування росту пухлини, включаючи в себе, наприклад, інгібування проліферації ракових клітин.

Відповідно до деяких варіантів здійснення способи, передбачені в даному документі для корекції дозування RAD1901 або його солі або сольвату (наприклад, гідрату) у комбінованій терапії передбачають наступне:

(1) введення першого дозування RAD1901 або його солі або сольвату (наприклад, гідрату) (наприклад, приблизно 350 - приблизно 500 або приблизно 200 - приблизно 600 мг/день) протягом 3, 4, 5, 6 або 7 днів;

(2) виявлення активності зв'язування естрадіолу з ER; причому:

(i) якщо активність зв'язування ER не виявляється або нижче заданого порогового рівня, продовження введення першого дозування (тобто підтримка рівня дозування); або
(ii) якщо активність зв'язування ER піддається виявленню або перевищує заданий пороговий рівень, введення другого дозування, яке перевищує перше дозування (наприклад, перше

дозування плюс приблизно 50 - приблизно 200 мг) протягом 3, 4, 5, 6 або 7 днів, потім перехід до стадії (3);

(3) виявлення активності зв'язування естрадіолу з ER; причому:

5 (i) якщо активність зв'язування ER не виявляється або нижче заданого порогового рівня, продовження введення другого дозування (тобто підтримка рівня дозування); або

(ii) якщо активність зв'язування ER піддається виявленню або перевищує заданий пороговий рівень, введення третього дозування, яке перевищує друге дозування (наприклад, друге дозування плюс приблизно 50 - приблизно 200 мг) протягом 3, 4, 5, 6 або 7 днів, потім перехід до стадії (4);

10 (4) повторення вищевказаних стадій з використанням четвертого дозування, п'ятого дозування і т.д. до тих пір, поки не буде виявлена відсутність активності зв'язування ER.

Відповідно до деяких варіантів здійснення даний винахід передбачає застосування PET-візуалізації для виявлення і/або корекції дози ER-чутливих або ER-стійких форм раку.

Комбінації для способів, розкритих в даному документі

15 Інший аспект даного винаходу стосується фармацевтичної композиції, що містить RAD1901 або його сольвати (наприклад, гідрат) або солі і/або абемацикліб в терапевтично ефективній кількості, як це описано в даному документі, для способів комбінування, викладених в даному документі.

20 Наступні приклади представлені для кращої ілюстрації заявленого винаходу і не повинні інтерпретуватися як обмеження обсягу даного винаходу. Тією ж мірою, в якій згадуються конкретні матеріали, це представлено просто для цілей ілюстрації і не призначене для обмеження цього винаходу. Фахівець у даній галузі техніки може розробити еквівалентні засоби або реагенти, не проявляючи винахідницьких здібностей і не відхиляючись від обсягу даного винаходу. Слід розуміти, що в описані в даному документі процедури можна внести безліч змін, залишаючись при цьому в межах даного винаходу. Автори даного винаходу передбачають, що такі варіанти включені в обсяг даного винаходу.

ПРИКЛАДИ

Для більш повного розуміння описаного в даному документі даного винаходу наведені наступні приклади. Слід розуміти, що ці приклади призначені тільки для ілюстративних цілей і не повинні розглядатися як обмежуючі даний винахід будь-яким чином.

Приклад 1: Експериментальне клінічне

випробування з вивчення комбінації елацестранту (RAD1901) з абемациклібом у жінок з поширеним або метастатичним ER+/HER2- раком молочної залози

Цілі дослідження:

35 Основні

Вступний період для оцінки безпеки: визначити рекомендовану дозу елацестранту в фазі 2 (RP2D) в комбінації з абемациклібом у жінок в постменопаузі з поширеним або метастатичним ER+/HER2- раком молочної залози, які не отримували попередню терапію інгібітором CDK4/6 або SERD.

40 Фаза розширення когорти пацієнтів, які отримують лікування вибраною дозою лікарського засобу: для підтвердження безпеки і переносимості елацестранту в комбінації з абемациклібом при вибраній RP2D у жінок в постменопаузі з поширеним або метастатичним ER+/HER2- раком молочної залози, захворювання яких прогресувало на попередній ендокринній терапії.

Другорядні

45 Оцінити відсоток пацієнтів з поліпшенням клінічних показників (CBR)

Оцінити відсоток пацієнтів об'єктивною відповіддю (ORR)

Оцінити тривалість відповіді (DoR)

Оцінити виживаність без прогресування захворювання (PFS)

50 Оцінити фармакокінетику (PK) елацестранту комбінації з абемациклібом

Оцінити PK абемациклібу в комбінації елацестрантом

Пошукові

Оцінити геномні зміни, які стосуються ER+ раку молочної залози, виявлені в циркулюючій пухлинній ДНК (цпДНК) і визначити кореляцію з клінічною відповіддю.

55 Оцінити біомаркери, які стосуються ER+ раку молочної залози, в свіжих і архівних біоптатах пухлини і визначити кореляцію з клінічною відповіддю.

Дизайн дослідження:

60 Це дослідження розробили як доказ концепції для оцінки безпеки та ефективності елацестранту в комбінації з абемациклібом у жінок в постменопаузі з поширеним або метастатичним ER+/HER2- раком молочної залози, які раніше не отримували терапію інгібітором CDK4/6 або SERD.

Для оцінки безпеки і переносимості елацестранту в комбінації з абемациклібом буде проведена вступна фаза для оцінки безпеки для визначення максимальної переносимої дози (MTD) і/або RP2D комбінації. Після завершення вступної фази для оцінки безпеки буде відкрита фаза розширення когорти пацієнтів для включення 30 нових суб'єктів, що перебувають на лікуванні дозою RP2D, як показано на фігурі 1.

5

Під час вступної фази для оцінки безпеки когорти з шести суб'єктів будуть послідовно включені в дослідження з рівнями доз, зазначеними в таблиці 1, починаючи з рівня дози 1.

Таблиця 1

Рівні доз досліджуваного лікарського засобу

Рівень дози	Елацестрант (мг, перорально)	Абемацикліб (мг, перорально)
-2	300 один раз на день	100 два рази на день
-1	300 один раз на день	150 два рази на день
1 (початкова доза)	400 один раз на день	150 два рази на день

10

У початковій когорті будуть оцінювати рівень дози 1 і, ґрунтуючись на аналізі безпеки, проведеному дослідницьким комітетом і спонсором, можна досліджувати більш низькі рівні дози (таблиця 1). При необхідності можна досліджувати додаткових пацієнтів, проміжні дози або альтернативні схеми введення доз, щоб краще визначити безпеку, переносимість і РК комбінації елацестранту і абемациклібу.

15

MTD визначають як найвищу дозу, при якій 0/6 або 1/6 суб'єктів або, якщо введення доз здійснювали додатковим суб'єктам, <33 % суб'єктів при рівні дози зазнають токсичність, що обмежує дозу (DLT) (таблиця 2) протягом перших 28 днів лікування. Передбачається, що для визначення MTD і/або RP2D буде потрібно 2-3 рівня доз. RP2D буде вибрана дослідницьким комітетом і спонсором на основі оцінки безпеки, РК і попередніх даних про ефективність. У фазі розширення когорти пацієнтів, які отримують лікування вибраною дозою лікарського засобу, будуть включені 30 нових суб'єктів для подальшої оцінки переносимості і ефективності комбінації лікарських засобів при вибраній RP2D.

20

Елацестрант будуть вводити перорально один раз на день в дозі 400 або 300 мг за безперервною схемою введення доз. Абемацикліб будуть вводити одночасно перорально два рази на день в дозі 150 або 100 мг за безперервною щоденною схемою.

25

Таблиця 2

Критерії токсичності, що обмежує дозу

Система	Критерії токсичності, що обмежує дозу (DLT)
Гематологія	Анемія \geq 3 ступеня за СТСАЕ зберігається $>$ 14 днів, незважаючи на переливання еритроцитів
	Фебрильна нейтропенія (зниження нейтрофілів, пов'язане з лихоманкою \geq 38,5 °C, ANC $<$ $1,0 \times 10^9$ /л) з нейтропенією 4 ступеня
	Нейтропенія 4 ступеня за СТСАЕ більше 14 днів поспіль
	Тромбоцитопенія 3 ступеня за СТСАЕ з клінічно значущою кровотечею
	Тромбоцитопенія 4 ступеня за СТСАЕ
Шлунково-кишкова	Нудота \geq 4 або 3 ступеня за СТСАЕ $>$ 72 годин, незважаючи на оптимальну* протиблювотну терапію
	Диспепсія \geq 4 або 3 ступеня за СТСАЕ, що зберігається $>$ 7 днів, незважаючи на оптимальну* терапію
	Блювота \geq ступеня 4 або 3 за СТСАЕ \geq 72 годин, незважаючи на оптимальну* протиблювотну терапію
	Діарея \geq 4 або 3 ступеня за СТСАЕ \geq 72 годин, незважаючи на оптимальне* лікування діареї

Критерії токсичності, що обмежує дозу

Система	Критерії токсичності, що обмежує дозу (DLT)
Гепатобіліарна	Білірубін 2 ступеня за СТСАЕ > 7 днів поспіль
	Загальний білірубін \geq 3 ступеня за СТСАЕ
	ALT \geq 2 ступеня за СТСАЕ з підвищенням білірубіну \geq 2 ступеня будь-якої тривалості
	ALT 3 ступеня за СТСАЕ > 7 днів поспіль
	ALT або AST 4 ступеня за СТСАЕ
Серцева	Інтервал QTcF \geq 501 мс щонайменше на двох окремих електрокардіограмах (ЕКГ)
Ниркова	Креатинін сироватки \geq 3 ступеня за СТСАЕ або 2 ступеня протягом > 7 днів
Додаткові Негематологічні явища	\geq 3 ступеня за СТСАЕ, можливо, пов'язані з досліджуваним(и) лікарським(ими) засобом(ами), крім винятків, зазначених нижче: Хронічна втома 3 ступеня за СТСАЕ < 5 днів поспіль Інфекція 3 ступеня за СТСАЕ зберігається \leq 7 днів Лихоманка 3 ступеня за СТСАЕ при відсутності нейтропенії 3/4 ступеня зберігається \leq 7 днів при адекватній жарознижувальній терапії Висип 3 ступеня за СТСАЕ зберігається \leq 7 днів
Всі явища	АЕ, пов'язані з досліджуваним(и) лікарським(ими) засобом(ами), які призводять до затримки дози > 14 днів до запланованої дати початку циклу 2.
	АЕ, пов'язані з досліджуваним(и) лікарським(ими) засобом(ами), що призводять до переривання введення або 75 % дози абемациклібу, або 50 % доз як абемациклібу, так і елацестранту разом (тобто в той же день) протягом першого циклу (за винятком нейтропенії 3 ступеня).

АЕ = небажане явище; ALT = аланінамінотрансфераза; ANC = Абсолютна кількість нейтрофілів; СТСАЕ = Загальна термінологія критеріїв оцінки небажаних явищ; RBC = еритроцит.

СТСАЕ версії 5.0 будуть використовувати для всіх оцінок.

* Оптимальна терапія блювоти буде ґрунтуватися на інституційних рекомендаціях з урахуванням заборонених лікарських засобів, перерахованих в цьому протоколі.

Оптимальна терапія діареї буде заснована на інформації про призначення абемациклібу: див. таблицю 4.

Коригування дози і затримки введення доз

Будуть вжиті всі зусилля для введення досліджуваних лікарських засобів у запланованій дозі і схемі. Проте, коригування дози або затримки дозволені, як описано в таблиці 3, таблиці 4, таблиці 5 та таблиці 6, у випадку значної пов'язаної з лікуванням токсичності. Суб'єкти, яким потрібне зниження обох досліджуваних лікарських засобів більш ніж на дві дози, будуть виключені з дослідження.

Якщо токсичність, пов'язана з лікарським засобом, вимагає переривання лікування підозрюваним(и) лікарським(и) засобом(ами), суб'єкти можуть продовжувати отримувати інший лікарський засіб окремо. Якщо токсичність, пов'язана з підозрюваним лікарським засобом, не проходить до такої міри, що новий цикл комбінованої терапії може початися в запланований за схемою день 1 наступного циклу, можна продовжити прийом іншого лікарського засобу і відрегулювати прийом підозрюваного лікарського засобу до тих пір, поки токсичності не пройде, як описано в таблиці 3, таблиці 4, таблиці 5 та таблиці 6. Якщо пов'язана з абемациклібом токсичність вимагає скасування абемациклібу, суб'єкти можуть продовжувати отримувати тільки елацестрант до прогресування захворювання (PD), погіршення симптомів, неприйнятної токсичності, смерті або відкликання згоди, в залежності від того, що станеться раніше. Якщо токсичність, пов'язана з елацестрантом, вимагає скасування прийому елацестранту, суб'єкти можуть продовжувати отримувати тільки абемацикліб до прогресування захворювання (PD), погіршення симптомів, неприйнятної токсичності, смерті або відкликання згоди, в залежності від того, що станеться раніше. Якщо токсичність, пов'язана з обома лікарськими засобами, не пройшла до такої міри, що новий цикл комбінованої терапії може початися в запланований за

схемою день 1 такого циклу, введення доз може бути відкладено до зникнення токсичності, як описано в таблиці 3, таблиці 4, таблиці 5 і таблиці 6.

Таблиця 3

Корекція дози і ведення - гематологічні побічні реакції

Піддавати моніторингу загальний аналіз крові (СВС) до початку терапії абемациклібом і на початку кожного циклу, а також на 15-й день перших двох циклів і за клінічними показаннями.		
Ступінь за СТСАЕ	Коригування дози абемациклібу	Коригування дози елацестранту
Ступінь 1 або 2	Коригування дози не потрібно	Коригування дози не потрібно
Піддавати моніторингу загальний аналіз крові (СВС) до початку терапії абемациклібом і на початку кожного циклу, а також на 15-й день перших двох циклів і за клінічними показаннями.		
Ступінь за СТСАЕ	Коригування дози абемациклібу	Коригування дози елацестранту
Ступінь 3	День 1 циклу: Припинити прийом абемациклібу, повторити моніторинг СВС протягом 1 тижня. Коли відбудеться відновлення до ступеня ≤ 2 , почати наступний курс з тієї ж дози. День 15 перших двох циклів: Продовжувати приймати абемацикліб в поточній дозі до завершення циклу. Повторити СВС на 21 день. Зниження дози не потрібно.	Коригування дози не потрібно
Рецидивуючі явища 3 ступеня	Припинити прийом абемациклібу до відновлення до ступеня ≤ 2 . Відновити з наступної більш низької дози. Про будь-які епізоди лихоманки слід негайно повідомляти.	Коригування дози не потрібно
Ступінь 4	Припинити абемацикліб до відновлення до ступеня ≤ 2 . Відновити з наступної більш низької дози.	Коригування дози не потрібно
Піддавати моніторингу загальний аналіз крові (СВС) до початку терапії абемациклібом і на початку кожного циклу, а також на 15-й день перших двох циклів і за клінічними показаннями.		
Ступінь за СТСАЕ	Коригування дози абемациклібу	Коригування дози елацестранту
Пацієнту потрібно введення факторів росту клітин крові	Призупинити дозу абемациклібу щонайменше на 48 годин після введення останньої дози факторів росту клітин крові і до тих пір, поки токсичність не пройде до ступеня 2 або нижче. Відновити з наступної більш низької дози, якщо тільки доза не була вже знижена через токсичність, яка привела до використання фактора росту.	Коригування дози не потрібно

СТСАЕ = Загальна термінологія критеріїв оцінки небажаних явищ.

Визначення ступеня відповідно до СТСАЕ 5.0

Абсолютна кількість нейтрофілів (ANC): ступінь 1: $ANC < LLN - 1500/мкл$; ступінь 2: $ANC < 1500 - 1000/мкл$; ступінь 3: $ANC < 1000 - 500/мкл$; ступінь 4: $ANC < 500/мкл$

Корекція дози і ведення - побічні реакції діареї

При перших ознаках рідкого стулу почати протидіарейну терапію такими засобами, як лоперамід, збільшити кількість рідини перорально і повідомити про це лікаря.		
Ступінь за СТСАЕ	Коригування дози абемациклібу	Коригування дози елацестранту
Ступінь 1	Коригування дози не потрібно	Коригування дози не потрібно
Ступінь 2	Якщо токсичність не пройде протягом 24 годин до \leq ступеня 1, призупинити дозу до її зникнення. Зниження дози не потрібно.	Коригування дози не потрібно
При перших ознаках рідкого стулу почати протидіарейну терапію такими засобами, як лоперамід, збільшити кількість рідини перорально і повідомити про це лікаря.		
Ступінь за СТСАЕ	Коригування дози абемациклібу	Коригування дози елацестранту
Ступінь 2, яка зберігається або рецидивує після відновлення тієї ж дози, незважаючи на максимальні підтримуючі заходи	Призупинити дозу до тих пір, поки токсичність не пройде до \leq 1 ступеня. Відновити з наступної більш низької дози.	Коригування дози не потрібно
Ступінь 3 або 4 або потрібна госпіталізація	Призупинити дозу до тих пір, поки токсичність не пройде до \leq 1 ступеня. Відновити з наступної більш низької дози.	Коригування дози не потрібно

Таблиця 5

Корекція дози і ведення - гепатотоксичні побічні реакції

Піддавати моніторингу ALT, AST і білірубін в сироватці до початку терапії абемациклібом, кожні 2 тижні протягом перших 2 місяців, щомісячно протягом наступних 2 місяців і за клінічними показаннями.		
Ступінь за СТСАЕ	Коригування дози абемациклібу	Коригування дози елацестранту
Ступінь 1 ($>ULN-3,0 \times ULN$) Ступінь 2 ($>3,0-5,0 \times ULN$), БЕЗ підвищення загального білірубіну вище $2 \times ULN$	Коригування дози не потрібно	Коригування дози не потрібно
Стойка або рецидивуюча ступінь 2 або ступінь 3 ($>5,0 - 20,0 \times ULN$), БЕЗ	Призупинити дозу до тих пір, поки токсичність не пройде до вихідного рівня або 1 ступеня.	Коригування дози не потрібно
Піддавати моніторингу ALT, AST і білірубін в сироватці до початку терапії абемациклібом, кожні 2 тижні протягом перших 2 місяців, щомісячно протягом наступних 2 місяців і за клінічними показаннями.		
Ступінь за СТСАЕ	Коригування дози абемациклібу	Коригування дози елацестранту
підвищення загального білірубіну вище $2 \times ULN$	Відновити прийом з наступної нижчої дози.	
Підвищення AST і/або ALT $>3 \times ULN$ з загальним білірубіном $> 2 \times ULN$ при відсутності холестазу	Припинити прийом абемациклібу	Коригування дози не потрібно
Ступінь 4 ($>20,0 \times ULN$)	Припинити прийом абемациклібу	Коригування дози не потрібно
ALT = аланінамінотрансфераза, AST = аспартатамінотрансфераза, ULN = верхня межа норми.		

Корекція дози і ведення - негематологічні побічні реакції

Ступінь за СТСАЕ	Коригування дози
Ступінь 1 або 2	Коригування дози не потрібно ні для абемациклібу, ні для елацестранту
Стойка або рецидивуюча токсичність ступеня 2, яка не проходить за допомогою максимальних підтримуючих заходів протягом 7 днів до вихідного	Якщо побічна реакція пов'язана або з абемациклібом, або з елацестрантом, або з обома лікарськими засобами: - Припинити прийом підозрюваного(их) лікарського(их) засобу(ів), поки симптоми не пройдуть до ступеня ≤ 1 . - Відновити прийом досліджуваного(их) лікарського(их) засобу(ів) з наступної більш низької дози. ПРИМІТКА: якщо симптоми не повторюються після повторного призначення лікарського засобу в меншій дозі, може бути розглянуто питання про підвищення дози після обговорення зі спонсором.
Ступінь негематологічної токсичності ≥ 3 (якщо зберігається > 48 годин, незважаючи на оптимальне медичне лікування)	Якщо побічна реакція пов'язана або з абемациклібом, або з елацестрантом, або з обома лікарськими засобами: - Припинити прийом підозрюваного(их) лікарського(их) засобу(ів), поки симптоми не пройдуть до ступеня ≤ 1 . - Відновити прийом обох досліджуваних лікарських засобів з наступної більш низької дози. Відновити прийом обох досліджуваних лікарських засобів з наступної більш низької дози. ПРИМІТКА: якщо симптоми не повторюються після повторного призначення лікарського засобу в меншій дозі, може бути розглянуто питання про підвищення дози після обговорення зі спонсором.

СТСАЕ = Загальна термінологія критеріїв оцінки небажаних явищ.
Визначення ступеня відповідно до СТСАЕ 5.0

Популяція суб'єктів:

5 Жінки в постменопаузі з поширеним або метастатичним ER+/HER2- раком молочної залози, чиє захворювання прогресувало на попередній AI терапії.

Критерії включення і виключення:

Суб'єкти повинні відповідати всім наступним критеріям включення і жодному з критеріїв виключення:

Критерії включення

10 - Суб'єкти з гістологічно або цитологічним підтвердженим діагнозом аденокарциноми молочної залози з ознаками рецидивуючого (місцевого або метастатичного) захворювання.

- Суб'єкти повинні мати захворювання, що піддається вимірюванню та/або оцінці відповідно до критеріїв оцінки відповіді солідних пухлин (RECIST v1.1). Пухлинні ураження,

15 що раніше піддавалися променевої терапії або іншій локорегіонарній терапії, будуть вважатися такими, що піддаються вимірюванню і/або оцінці, тільки в тому випадку, якщо чітко задокументовано прогресування захворювання після завершення локорегіонарної терапії.

20 Ураження кісток або змішані літично-бластичні ураження, які можна оцінити за допомогою методів візуалізації в поперечному розрізі, таких як КТ або МРТ, можна розглядати як ураження, що підлягають оцінці, якщо вони відповідають визначенню оцінюваного захворювання, як визначено в RECIST v1.1. Бластичні ураження кісток являють собою оцінювані ураження.

- Суб'єктами повинні бути жінки в постменопаузі, які визначаються наступним чином:

а. Документована двостороння хірургічна оваріектомія

б. Вік ≥ 60 років з аменореєю ≥ 1 року з моменту останньої менструації

25 с. Вік <60 років з аменореєю ≥ 1 року з моменту останньої менструації без альтернативної патологічної або фізіологічної причини (включаючи в себе хіміотерапію, лікування тамоксифеном або тореміфеном або агоністом гонадоліберину (GnRH)), а рівень естрадіолу і ФСГ в сироватці в межах лабораторних нормальних значень для жінок в постменопаузі

- Вік ≥ 18 років.

30 - Суб'єкти повинні мати наступний статус пухлини, підтверджений місцевими лабораторними дослідженнями на їх найостаннішій біопсії з первинної пухлини або метастатичного ураження:

a. ER+ пухлина з $\geq 1\%$ фарбуванням IHC, як визначено в рекомендаціях Американського товариства клінічної онкології (ASCO) 2010 року для тестування ER

b. HER2- пухлина з результатом IHC 0 або 1+ для експресії білків клітинної мембрани або негативним результатом гібридизації in situ (ISH), як визначено в рекомендаціях ASCO 2013 року для тестування HER2

- Суб'єкти могли отримати не більше 2-х ліній попередньої ендокринної терапії з приводу поширеного або метастатичного захворювання, за винятком інгібітору CDK4/6 або SERD, і повинні мати документальні свідчення нового метастатичного захворювання або прогресування раніше пролікованого метастатичного захворювання.

- Суб'єкти могли отримувати одну попередню хіміотерапевтичну схему в поширеному/метастатичному стані (попередня ад'ювантна хіміотерапія дозволена, якщо вона була ≥ 12 місяців до включення в дослідження). Хіміотерапія, проведена упродовж менше одного циклу, не буде вважатися попередньою лінією терапії.

- Загальний стан онкологічного хворого за шкалою Східної об'єднаної онкологічної групи (ECOG) 0 або 1.

- Зникнення всіх токсичних ефектів попередніх терапій або хірургічних процедур до ступеня ≤ 1 (крім алопеції і периферичної невропатії).

- Адекватна функція органу, як визначено нижче:

a. Гематологічна функція

i. Абсолютна кількість нейтрофілів (ANC) ≥ 1500 /мкл

ii. Кількість тромбоцитів ≥ 100000 /мкл

iii. Гемоглобін $\geq 8,0$ г/дл. Пацієнти можуть отримати переливання еритроцитів для досягнення цього рівня гемоглобіну на розсуд дослідника; проте початкове лікування досліджуваним лікарським засобом не повинно починатися раніше, ніж на наступний день після переливання еритроцитів.

b. Ниркова функція

i. Розрахунковий креатинін сироватки ≥ 30 мл/хв, розрахований за формулою Кокрофта-Голта

c. Печінкова функція

i. Аланінамінотрансфераза (ALT) $\leq 3 \times \text{ULN}$ (верхня межа норми)

ii. Аспартатамінотрансфераза (AST) $\leq 3 \times \text{ULN}$

iii. Загальний білірубін $\leq \text{ULN}$ або загальний білірубін $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ з прямим білірубіном $\leq \text{ULN}$ у суб'єктів з задокументованим синдромом Гілберта.

d. Хімічний аналіз

i. Калій, натрій, кальцій (з поправкою на альбумін), магній і фосфор в межах норми лабораторії. Якщо скринінгові оцінки відхиляються від норми, хімічні аналізи можна повторити до двох разів; суб'єкти можуть отримувати відповідні добавки до повторного аналізу

e. Коагуляція

i. INR $\leq 1,5$

Примітка: суб'єктам, які отримують лікування антикоагулянтами, може бути дозволено брати участь зі стабільним INR, що встановився в терапевтичному діапазоні щонайменше за один місяць до першої дози досліджуваного лікарського засобу, за відсутності будь-яких виняткових медичних станів і за умови, що AI буде підходящою терапією для цього суб'єкта.

- Здатність прочитати, зрозуміти і підписати документ про усвідомлену згоду.

Критерії виключення

- Попереднє лікування за допомогою фулвестранту або інгібітору CDK4/6.

- Попереднє лікування за допомогою елацестранту (RAD1901), GDC-0810, GDC-0927, GDC-9545, LSZ102, AZD9496, базедоксифену або іншого досліджуваного антагоніста SERD або ER.

- Попереднє протиракове лікування або лікування досліджуваним лікарським засобом в наступних вікнах:

a. Будь-яка ендокринна терапія менш ніж за 14 днів до першої дози досліджуваного лікарського засобу.

b. Будь-яка хіміотерапія менш ніж за 21 день до першої дози досліджуваного лікарського засобу.

c. Будь-яка досліджувана протиракова терапія лікарським засобом менш ніж за 21 день або трьох періодів напіввиведення (в залежності від того, що більше) до першої дози досліджуваного лікарського засобу.

- Наявність симптоматичного метастатичного вісцерального захворювання, що визначається як велике ураження печінки, неліковані або прогресуючі метастази в ЦНС або симптоматичне лімфогенне поширення в легенях. Право на участь мають пацієнти з

дискретними метастазами в паренхіму легень за умови, що, на думку дослідника, їх дихальна функція піддається значному ризику в результаті захворювання. Суб'єкти з раніше пролікованими метастазами в ЦНС мають право на участь за умови, що всі відомі ураження були раніше проліковані, вони завершили променеву терапію щонайменше за 28 днів до першої

5 дози досліджуваного лікарського засобу, клінічно стабільні і не потребують стероїдних препаратів. Якщо потрібні протисудомні препарати, пацієнти повинні бути стабільні на неферментативній протисудомній схемі.

- Суб'єкти з інтактною маткою з історією інтраепітеліальної неоплазії ендометрія (атипова гіперплазія ендометрія або ураження більш високого ступеня).

10 - Діагностика будь-якого іншого злоякісного новоутворення протягом 3 років до включення в дослідження, за винятком адекватно пролікованого базальноклітинного або плоскоклітинного раку шкіри або карциноми шийки матки *in situ*.

15 - Будь-яке з наступного протягом шести місяців до включення в дослідження: інфаркт міокарда, важка/нестабільна стенокардія, серцеві аритмії, що продовжуються ≥ 2 ступеня, коронарне/периферичне шунтування, серцева недостатність \geq класу II, як визначено в рекомендаціях Нью-Йоркської кардіологічної асоціації (NYHA), або порушення мозкового кровообігу, включаючи в себе тимчасовий ішемічний напад або симптоматичну емболію легеневих судин.

20 - Суб'єкти з аномальними профілями коагуляції або коагулопатією в анамнезі протягом останніх 6 місяців, включаючи в себе тромбоз глибоких вен (DVT) або тромбоемболію легеневої артерії в анамнезі. До участі будуть допущені суб'єкти з наступними умовами:

а. Суб'єкти з адекватно пролікованим венозним тромбозом, пов'язаним з катетером, що виникли більш ніж за місяць до першої дози досліджуваного лікарського засобу.

25 б. Суб'єкти, які отримують лікування антикоагулянтами, наприклад варфарином або гепарином, з приводу тромботичної події, що сталася більше ніж за 6 місяців до включення в дослідження, або з приводу іншого стабільного і допустимого медичного стану (наприклад, добре контрольована фібриляція передсердь), за умови, що доза і параметри коагуляції (як визначено згідно з місцевими стандартами лікування) стабільні протягом як мінімум одного

30 місяця до першої дози досліджуваного лікарського засобу.
- Суб'єкти з відомими труднощами при ковтанні пероральних лікарських засобів або у яких було діагностовано будь-яке з наведених нижче: важка діарея, неконтрольована нудота або блювота, шлунково-кишкова непрохідність/порушення моторики, синдром мальабсорбції або обхідний шлунковий анастомоз.

35 - Суб'єкти, які отримують лікування лікарськими засобами або споживають рослинні добавки і/або фрукти (наприклад, помело, карамболи, севільські апельсини), які, як відомо, є сильними інгібіторами або індукторами CYP3A4, які не можна припинити протягом п'яти періодів напіввиведення або 14 днів, в залежності від того, що довше, до початку дослідження і на час дослідження.

40 - Велике хірургічне втручання протягом 28 днів до першої дози досліджуваного лікарського засобу.

- Променева терапія протягом 14 днів до першої дози досліджуваного лікарського засобу. Опромінені ураження не слід вибирати в якості цільових уражень.

45 - Будь-який супутній важкий, гострий або хронічний медичний або психіатричний стан або лабораторне відхилення, які можуть збільшити ризик, пов'язаний з участю в дослідженні або введенням досліджуваного продукту, або можуть перешкодити інтерпретації результатів дослідження і, на думку дослідника, зроблять особу непринятною для включення в це дослідження.

Тривалість терапії:

50 Суб'єкти будуть продовжувати отримувати лікування до підтвердження PD, непринятної токсичності, смерті або відкликання згоди, в залежності від того, що станеться раніше.

Тривалість подальшого спостереження:

За всіма суб'єктами спостерігатимуть протягом 30 днів після лікування або до зникнення або стабілізації всіх пов'язаних з лікуванням АЕ до ступеня 2 або нижче.

55 Тривалість процедури дослідження:

Приблизно 36 місяців або до тих пір, поки останній суб'єкт не завершить досліджуване лікування, і 30-денний період подальшого спостереження.

Досліджуваний продукт, доза і спосіб введення:

Елацестрант надаватимуть у вигляді таблеток по 100 або 400 мг і будуть вводити перорально щодня за безперервною схемою введення доз. Початкова доза для вступної фази для оцінки безпеки становитиме 400 мг.

5 Абемацикліб надаватимуть у вигляді таблеток по 100 або 150 мг і будуть вводити два рази на день за безперервною щоденною схемою введення доз. Початкова доза для вступної фази для оцінки безпеки становитиме 150 мг.

Кінцеві точки дослідження:

Основні

10 Вступна фаза для оцінки безпеки: частота DLT протягом перших 28 днів лікування елацестрантом в комбінації з лікуванням абемациклібом.

Розширення когорти пацієнтів, які отримують лікування вибраною дозою лікарського засобу: частота всіх небажаних явищ (AE), всіх серйозних небажаних явищ (SAE), аналіз лабораторних даних (включаючи в себе гематологічні та біохімічні), моніторинг ЕКГ, медичний огляд, показник загального стану і показники життєво важливих функцій.

15 Другорядні

СВР визначають як частку суб'єктів з найкращою загальною відповіддю: повна відповідь (CR), часткова відповідь (PR) або стабільне захворювання (SD) \geq 24 тижнів. Відповідь пухлини буде визначено дослідником відповідно до рекомендацій RECIST v1.1.

20 ORR визначають як частку суб'єктів з найкращою загальною відповіддю CR або PR. Відповідь пухлини буде визначено дослідником відповідно до RECIST v1.1.

DoR розраховують як час від дати першої задокументованої відповіді (CR або PR) до першої задокументованої дати прогресування пухлини. Відповідь пухлини та її прогресування будуть визначені дослідником відповідно до RECIST v1.1.

25 PFS розраховують як проміжок часу від дати введення першої дози до більш ранньої дати документально підтвердженого прогресування захворювання згідно RECIST v1.1 або смерті за будь-якої причини.

30 Фармакокінетичні параметри будуть включати в себе площу під кривою залежності концентрації від часу (AUC), час досягнення максимальної концентрації (tmax), максимальну концентрацію в плазмі (Cmax), пероральний кліренс (CL/F) та інші параметри PK, якщо необхідно.

Пошукові

Серійно зібрані зразки крові аналізуватимуть на геномні зміни, які відносяться до ER+ раку молочної залози в циркулюючій пухлинній ДНК (цпДНК). Біопсії пухлини аналізуватимуть на біомаркери, які відносяться до ER+ раку молочної залози.

35 Кількість суб'єктів:

40 Буде включено аж до 48 суб'єктів, з них аж до 36 суб'єктів будуть проходити лікування в дозі RP2D. Це передбачає до трьох рівнів дози у вступній фазі для оцінки безпеки з когортами з 6 суб'єктів у кожній (6-18 суб'єктів) і ще 30 суб'єктів, включених у фазу розширення когорти пацієнтів, які отримують лікування вибраною дозою лікарського засобу. Суб'єкти, які припиняють лікування до завершення вступної фази для оцінки безпеки (дні з 1 по 28) з причин, не пов'язаних з токсичністю, можуть бути замінені.

Допущення щодо розміру вибірки:

45 Розмір вибірки у вступній фазі для оцінки безпеки є звичайним для дослідження з ескалацією дози. У вступній фазі для оцінки безпеки будуть оцінювати аж до трьох рівнів дози в когортах по 6 осіб в кожній; загальний розмір вибірки складе 6-18 осіб в залежності від кількості когорт.

50 Всього приблизно 30 нових суб'єктів будуть включені в фазу розширення когорти пацієнтів, які отримують лікування вибраною дозою лікарського засобу. При об'єднанні ~ 36 суб'єктів, які отримували лікування в дозі RP2D (30 з фази розширення когорти пацієнтів, які отримують лікування вибраною дозою лікарського засобу, плюс приблизно шість суб'єктів з вступної фази для оцінки безпеки), дослідження буде мати більше 90 % шанс виявити AE з частотою зустрічальності 7 % або вище.

55 Хоча це і не є основною метою, фазу розширення когорти пацієнтів, які отримують лікування вибраною дозою лікарського засобу, будуть використовувати для отримання попередніх даних про ефективність комбінованого лікування. Припускаючи, що СВР на 24 тижні становить 75 %, всього 32 суб'єкта, що підлягають оцінці (36 суб'єктів мінус 10 % тих, хто вибув), будуть мати нижню межу достовірності 95 %, що дорівнює 58 %, згідно з методом Уїлсона.

60 Первинний аналіз даних буде відбуватися приблизно через 18 місяців після включення останнього суб'єкта. Суб'єкти будуть продовжувати піддаватися подальшому спостереженню щодо об'єктивного прогресування захворювання до тих пір, поки приблизно 50 % суб'єктів не

помруть або не зазнають об'єктивне прогресування захворювання, після чого буде проведено остаточний аналіз.

5 Приклад 2: Експериментальне клінічне випробування з вивчення комбінації елацестранту з абемациклібом для лікування ER+/HER2- поширеного раку молочної залози (у порівнянні з вибором дослідника - нестероїдним інгібітором ароматази + абемацикліб або з фулвестрантом + абемацикліб)

Огляд дослідження

10 Це міжнародне, багатоцентрове, рандомізоване, з активним контролем, відкрите клінічне дослідження фази 3, в якому порівнюють ефективність і безпеку елацестранту в комбінації з абемациклібом в порівнянні з летрозолом або фулвестрантом в комбінації з абемациклібом у суб'єктів з ER+/HER2-поширеним/метастатичним раком молочної залози, який прогресував на попередній ад'ювантній або метастатичній ендокринній терапії або після неї, і які не отримували попереднє лікування за допомогою інгібітору CDK4/6 або SERD. Основна мета - продемонструвати, що комбінація елацестранту і абемациклібу перевершує 1) комбінацію летрозолу і абемациклібу або 2) комбінацію анастрозолу і абемациклібу або 3) комбінацію фулвестранту і абемациклібу в продовженні PFS.

15 Приблизно 600 (HR <0,7) або 1000 (HR <0,8) суб'єктів будуть рандомізовані 1:1 для отримання будь-якого з наступного:

а. Елацестрант + абемацикліб

20 б. Вибір дослідника - нестероїдні інгібітори ароматази (AI) (летрозол/анастрозол) + абемацикліб або фулвестрант + абемацикліб

Елацестрант: доза TBD (аж до 400 мг), перорально один раз на день за безперервною схемою введення доз.

Абемацикліб: 125 мг, два рази на день за безперервною схемою введення доз.

25 Летрозол: 2,5мг, перорально один раз на день за безперервною схемою введення доз.

Анастрозол: 1 мг, перорально один раз на день.

Фулвестрант: 500 мг, згідно з етикеткою.

Кінцеві точки:

Основна кінцева точка

30 а. Вживаність без прогресування захворювання (PFS)

Другорядні кінцеві точки

а. Загальна виживаність OS

б. Відсоток пацієнтів з об'єктивною відповіддю (ORR)

35 в. Тривалість відповіді (DoR)

д. Відсоток пацієнтів з поліпшенням клінічних показників (CBR)

е. Безпека і переносимість

ф. Фармакокінетика (PK)

г. Якість життя (QoL)

40 Приклад 3: Експериментальне клінічне випробування з вивчення комбінації елацестранту з абемациклібом для лікування першої лінії ER+/HER2-поширеного раку молочної залози

Огляд дослідження

45 Це міжнародне, багатоцентрове, рандомізоване, з активним контролем, відкрите клінічне дослідження фази 3, в якому порівнюють ефективність і безпеку елацестранту в комбінації з абемациклібом в порівнянні з летрозолом в комбінації з абемациклібом у суб'єктів з ER+/HER2-поширеним/метастатичним раком молочної залози, які не отримували попередню системну протиракову терапію з приводу поширеного/метастатичного захворювання і не отримували попереднє лікування за допомогою інгібітору CDK4/6 або SERD. Основна мета - продемонструвати, що комбінація елацестранту з абемациклібом перевершує комбінацію летрозолу з абемациклібом в продовженні PFS.

50 Приблизно 650 (HR<0,7) або 1100 (HR<0,8) суб'єктів будуть рандомізовані 1:1 для отримання наступного:

а. Елацестрант + абемацикліб

б. Летрозол + абемацикліб

55 Елацестрант: доза TBD (аж до 400 мг), перорально один раз на день за безперервною схемою введення доз.

Абемацикліб: 125 мг, два рази на день за безперервною схемою введення доз.

Летрозол: 2,5мг, перорально один раз на день за безперервною схемою введення доз.

Кінцеві точки:

Основна кінцева точка

60 а. Вживаність без прогресування захворювання (PFS)

Другорядні кінцеві точки

- a. Загальна виживаність OS
- b. Відсоток пацієнтів з об'єктивною відповіддю (ORR)
- c. Тривалість відповіді (DoR)
- d. Відсоток пацієнтів з поліпшенням клінічних показників (CBR)
- e. Безпека і переносимість
- f. Фармакокінетика (PK)
- g. Якість життя (QoL)

Приклад 4: Експериментальне клінічне випробування з вивчення комбінації елацестранту з абемациклібом в порівнянні з абемациклібом окремо для лікування ER+/HER2- поширеного раку молочної залози

Огляд дослідження

Це міжнародне, багаточентрове, рандомізоване, з активним контролем, подвійне сліпе клінічне дослідження фази 3, в якому порівнюють ефективність і безпеку елацестранту в комбінації з абемациклібом і абемациклібу окремо у суб'єктів з ER+/HER2- поширеним/метастатичним раком молочної залози, які отримали попередню системну протиракову терапію, включаючи в себе ≤ 2 попередні хімотерапії з приводу mBC, дозволені для їх поширеного/метастатичного захворювання, за винятком інгібітору CDK4/6 або SERD. Основна мета - продемонструвати, що комбінація елацестранту з абемациклібом перевершує абемацикліб окремо в продовженні PFS.

Приблизно 500 суб'єктів (HR <0,7) будуть рандомізовані 2:1 для отримання наступного:

- a. Елацестрант + абемацикліб
- b. Абемацикліб

Елацестрант: доза TBD (аж до 400 мг), перорально один раз на день за безперервною схемою введення доз.

Абемацикліб: 150 мг, два рази на день за безперервною щоденною схемою в комбінації або 200 мг перорально двічі на день в якості монотерапії.

Кінцеві точки:

Основна кінцева точка

- a. Виживаність без прогресування захворювання (PFS)

Другорядні кінцеві точки

- a. Загальна виживаність OS
- b. Відсоток пацієнтів з об'єктивною відповіддю (ORR)
- c. Тривалість відповіді (DoR)
- d. Відсоток пацієнтів з поліпшенням клінічних показників (CBR)
- e. Безпека і переносимість
- f. Фармакокінетика (PK)
- g. Якість життя (QoL)

ІНШІ ВАРІАНТИ ЗДІЙСНЕННЯ

Усі публікації і патенти, згадані в даному розкритті, включені в даний документ за допомогою посилання в тій же мірі, як якби кожна окрема публікація або патентна заявка були спеціально та індивідуально вказані для включення за допомогою посилання. Якщо значення термінів в будь-якому з патентів або публікацій, включених за допомогою посилання, суперечить значенню термінів, які використовуються в даному розкритті, передбачається, що значення термінів у даному розкритті є визначальним. Крім того, у попередньому обговоренні розкриті і описані виключно ілюстративні варіанти здійснення даного винаходу. Фахівець у даній галузі техніки легко зрозуміє з такого обговорення і з доданих графічних матеріалів і формули винаходу, що в них можуть бути внесені різні зміни, модифікації і варіації, що не виходять за рамки суті і обсягу даного винаходу, як визначено в наступній формулі винаходу.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

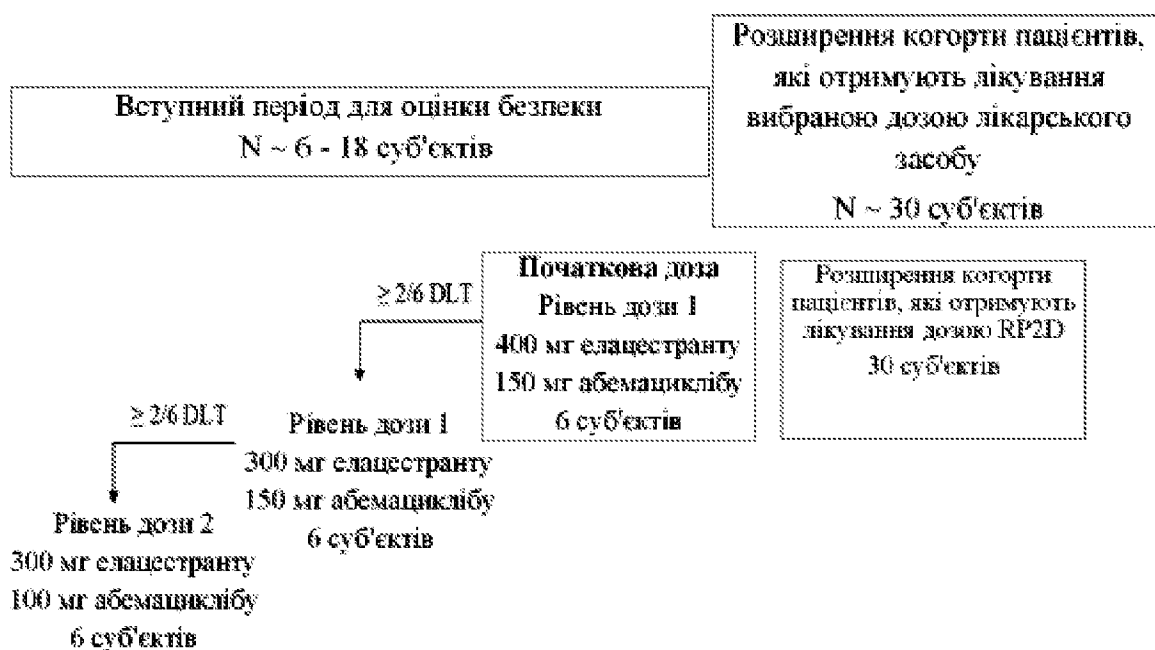
1. Застосування комбінації, що включає елацестрант або його фармацевтично прийнятну сіль та абемацикліб або його фармацевтично прийнятну сіль, у способі лікування ER+/HER2- раку молочної залози або метастазу раку молочної залози в головному мозку у пацієнта, причому спосіб передбачає введення пацієнту терапевтичної комбінації, що містить елацестрант або його фармацевтично прийнятну сіль і абемацикліб або його фармацевтично прийнятну сіль.

2. Застосування за п. 1, при якому пацієнт являє собою жінок в постменопаузі.

3. Застосування за п. 1, при якому пацієнт не отримав попередню терапію за допомогою інгібітору CDK4/6 або SERD.

4. Застосування за п. 1, при якому рак молочної залози або метастаз раку молочної залози в головному мозку у пацієнта прогресував на попередній ендокринній терапії.
5. Застосування за п. 1, при якому рак молочної залози або метастаз раку молочної залози в головному мозку у пацієнта являє собою поширений або метастатичний рак молочної залози
- 5 або метастаз раку молочної залози в головному мозку.
6. Застосування за п. 1, при якому елацестрант вводять пацієнту в дозі, що становить 200-500 мг/день.
7. Застосування за п. 6, при якому елацестрант вводять пацієнту в дозі, що становить 250-450 мг/день.
- 10 8. Застосування за п. 7, при якому елацестрант вводять пацієнту в дозі, що становить приблизно 300 мг/день.
9. Застосування за п. 8, при якому елацестрант вводять пацієнту в дозі, що становить приблизно 300 мг/день, за одне введення на день.
10. Застосування за п. 7, при якому елацестрант вводять пацієнту в дозі, що становить
- 15 приблизно 400 мг/день.
11. Застосування за п. 10, при якому елацестрант вводять пацієнту в дозі, що становить приблизно 400 мг/день, за одне введення на день.
12. Застосування за п. 1, при якому абемацикліб вводять пацієнту в дозі, що становить
- 20 13. Застосування за п. 12, при якому абемацикліб вводять пацієнту в дозі, що становить приблизно 200 мг/день.
14. Застосування за п. 13, при якому абемацикліб вводять пацієнту в дозі, що становить приблизно 200 мг/день, за два введення на день.
15. Застосування за п. 14, при якому абемацикліб вводять пацієнту в дозі, що становить
- 25 приблизно 100 мг два рази на день.
16. Застосування за п. 12, при якому абемацикліб вводять пацієнту в дозі, що становить приблизно 300 мг/день.
17. Застосування за п. 16, при якому абемацикліб вводять пацієнту в дозі, що становить приблизно 300 мг/день, за два введення на день.
- 30 18. Застосування за п. 17, при якому абемацикліб вводять пацієнту в дозі, що становить приблизно 150 мг два рази на день.
19. Застосування за п. 1, при якому елацестрант вводять пацієнту в дозі, що становить приблизно 400 мг/день, і абемацикліб вводять пацієнту в дозі, що становить приблизно 300 мг/день.
- 35 20. Застосування за п. 19, при якому абемацикліб вводять пацієнту в дозі, що становить 150 мг два рази на день.
21. Застосування за п. 1, при якому елацестрант вводять пацієнту в дозі, що становить приблизно 300 мг/день, і абемацикліб вводять пацієнту в дозі, що становить приблизно 300 мг/день.
- 40 22. Застосування за п. 21, при якому абемацикліб вводять пацієнту в дозі, що становить 150 мг два рази на день.
23. Застосування за п. 1, при якому елацестрант вводять пацієнту в дозі, що становить приблизно 300 мг/день, і абемацикліб вводять пацієнту в дозі, що становить приблизно 200 мг/день.
- 45 24. Застосування за п. 23, при якому абемацикліб вводять пацієнту в дозі, що становить 100 мг два рази на день.
25. Застосування за п. 1, при якому елацестрант вводять пацієнту в дозі, що являє собою максимально переносиму дозу для пацієнта.
26. Застосування за п. 1, при якому абемацикліб вводять пацієнту в дозі, що являє собою
- 50 максимально переносиму дозу для пацієнта.
27. Застосування за п. 1, при якому у пацієнта спостерігається більший час виживаності без прогресування захворювання у порівнянні з пацієнтом, якому вводили комбінацію летрозолу і абемациклібу, комбінацію анастрозолу і абемациклібу або комбінацію фулвестранту і абемациклібу.
- 55 28. Застосування за п. 27, при якому рак являє собою ER+/HER2- поширений або метастатичний рак молочної залози або метастаз раку молочної залози в головному мозку, і пацієнт зазнав прогресування захворювання на попередній ад'ювантній або метастатичній ендокринній терапії або після неї та не отримав попереднє лікування за допомогою інгібітору CDK4/6 або SERD.

29. Застосування за п. 27, при якому пацієнту, якому вводили комбінацію летрозолу і абемациклібу, вводили 2,5 мг летрозолу один раз на день і 125 мг абемациклібу два рази на день.
- 5 30. Застосування за п. 27, при якому пацієнту, якому вводили комбінацію анастрозолу і абемациклібу, вводили 1 мг анастрозолу один раз на день і 125 мг абемациклібу два рази на день.
- 10 31. Застосування за п. 27, при якому пацієнту, якому вводили комбінацію фулвестранту і абемациклібу, вводили ін'єкцію 500 мг фулвестранту у вигляді двох 5 мл ін'єкцій внутрішньом'язово в сідниці (сіднична ділянка), зі швидкістю, що становить 1-2 хвилини на ін'єкцію, одну в кожну сідницю, в дні 1, 15 і 29 і потім один раз на місяць, і 125 мг абемациклібу два рази на день.
- 15 32. Застосування за п. 27, при якому у пацієнта спостерігається більший час виживаності без прогресування захворювання у порівнянні з пацієнтом, якому вводили комбінацію летрозолу і абемациклібу, і причому рак являє собою ER+/HER2- поширений або метастатичний рак молочної залози або метастаз раку молочної залози в головному мозку, і пацієнт не отримав попередню системну протиракову терапію з приводу свого поширеного/метастатичного захворювання і не отримав попереднього лікування за допомогою інгібітору CDK4/6 або SERD.
- 20 33. Застосування за п. 32, при якому пацієнту, якому вводили комбінацію летрозолу і абемациклібу, вводили 2,5 мг летрозолу один раз на день і 125 мг абемациклібу два рази на день.
34. Застосування за п. 1, при якому у пацієнта спостерігається більший час виживаності без прогресування захворювання у порівнянні з пацієнтом, якому вводили абемацикліб як монотерапію.
- 25 35. Застосування за п. 34, при якому рак являє собою ER+/HER2- поширений або метастатичний рак молочної залози або метастаз раку молочної залози в головному мозку, і пацієнт отримав попередню системну протиракову терапію, включаючи в себе ≤ 2 попередні хіміотерапії з приводу метастатичного раку молочної залози, дозволені для його поширеного або метастатичного захворювання, і причому попередня системна протиракова терапія не включала в себе інгібітору CDK4/6 або SERD.
- 30 36. Застосування за п. 34, при якому пацієнту, якому вводили абемацикліб як монотерапію, вводили 200 мг абемациклібу два рази на день.
37. Застосування за будь-яким із пп. 1-36, при якому зазначене застосування належить до способу лікування раку молочної залози.
- 35 38. Застосування за будь-яким із пп. 1-36, при якому зазначене застосування належить до способу лікування метастазу раку молочної залози в головному мозку.



Фіг. 1