202342044

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202342044 A

(43)公開日： 中華民國 112 (2023) 年 11 月 01 日

(21)申請案號：111147357 (22)申請日： 中華民國 111 (2022) 年 12 月 09 日

(51)Int. Cl.： *A61K31/506 (2006.01)* *A61K31/519 (2006.01)*
A61K31/565 (2006.01) *A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2021/12/10 美國 63/288,179
2022/03/18 美國 63/321,218

(71)申請人：美商美國禮來大藥廠 (美國) ELI LILLY AND COMPANY (US)
美國

(72)發明人：利奇菲爾德 萊西 摩根 LITCHFIELD, LACEY MORGAN (US)；莫拉托 基瑪拉斯 克勞迪亞 MORATO GUIMARAES, CLAUDIA (BR)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：43 項 圖式數：0 共 39 頁

(54)名稱

CDK4 及 6 抑制劑及氟維司群用於治療先前以 CDK4 及 6 抑制劑治療的患者之荷爾蒙受體陽性、人類表皮生長因子受體 2 陰性之晚期或轉移性乳癌

(57)摘要

本發明係關於用於治療先前以 CDK4 及 6 抑制劑治療的患者之荷爾蒙受體陽性(HR+)、人類表皮生長因子受體 2 陰性(HER2-)之晚期或轉移性乳癌的方法、用途及組合，該等方法、用途及組合包括組合投與 CDK4 及 6 抑制劑以及氟維司群(fulvestrant)。該等方法、用途及組合可包括 CDK4 及 6 抑制劑，諸如帕博西尼(palbociclib)、瑞博西尼(ribociclib)或阿貝西尼(abemaciclib)，以及氟維司群。

Disclosed are methods, uses, and combinations for treating hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced or metastatic breast cancer in patients previously treated with a CDK4 and 6 inhibitor, the methods, uses, and combinations including the administration of a CDK4 and 6 inhibitor in combination with fulvestrant. The methods uses and combinations may include a CDK4 and 6 inhibitor such as palbociclib, ribociclib, or abemaciclib with fulvestrant.

【發明摘要】

【中文發明名稱】

CDK4及6抑制劑及氟維司群用於治療先前以CDK4及6抑制劑治療的患者之荷爾蒙受體陽性、人類表皮生長因子受體2陰性之晚期或轉移性乳癌

【英文發明名稱】

CDK4 AND 6 INHIBITOR IN COMBINATION WITH FULVESTRANT FOR THE TREATMENT OF HORMONE RECEPTOR-POSITIVE, HUMAN EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR 2-NEGATIVE ADVANCED OR METASTATIC BREAST CANCER IN PATIENTS PREVIOUSLY TREATED WITH A CDK4 AND 6 INHIBITOR

【中文】

本發明係關於用於治療先前以CDK4及6抑制劑治療的患者之荷爾蒙受體陽性(HR+)、人類表皮生長因子受體2陰性(HER2-)之晚期或轉移性乳癌的方法、用途及組合，該等方法、用途及組合包括組合投與CDK4及6抑制劑以及氟維司群(fulvestrant)。該等方法、用途及組合可包括CDK4及6抑制劑，諸如帕博西尼(palbociclib)、瑞博西尼(ribociclib)或阿貝西尼(abemaciclib)，以及氟維司群。

【英文】

Disclosed are methods, uses, and combinations for treating hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced or metastatic breast cancer in patients previously treated with a CDK4 and 6 inhibitor, the methods, uses, and

combinations including the administration of a CDK4 and 6 inhibitor in combination with fulvestrant. The methods uses and combinations may include a CDK4 and 6 inhibitor such as palbociclib, ribociclib, or abemaciclib with fulvestrant.

【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

CDK4及6抑制劑及氟維司群用於治療先前以CDK4及6抑制劑治療的患者之荷爾蒙受體陽性、人類表皮生長因子受體2陰性之晚期或轉移性乳癌

【英文發明名稱】

CDK4 AND 6 INHIBITOR IN COMBINATION WITH FULVESTRANT FOR THE TREATMENT OF HORMONE RECEPTOR-POSITIVE, HUMAN EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR 2-NEGATIVE ADVANCED OR METASTATIC BREAST CANCER IN PATIENTS PREVIOUSLY TREATED WITH A CDK4 AND 6 INHIBITOR

【技術領域】

【0001】 本發明係關於治療先前以CDK4及6抑制劑治療的患者之荷爾蒙受體陽性(HR+)、人類表皮生長因子受體2陰性(HER2-)之晚期或轉移性乳癌之領域。

【先前技術】

【0002】 作為局部晚期或轉移性荷爾蒙受體陽性(HR+)、人類表皮生長因子受體2陰性(HER2-)之乳癌之第一線治療的CDK4及6抑制劑與內分泌療法(ET)之組合療法具有顯著改善之結果(Finn等人, 2016；Tripathy等人, 2018；Johnston等人, 2019)。然而，此等療法並非治癒性的，且大部分轉移性乳癌患者會經歷疾病惡化。最近，在具有高復發風險之患有早期乳癌之患者中，阿貝西尼(abemaciclib)在輔助情形中展示無侵襲性疾病存活期(IDFS)及無遠端復發存活期(DRFS)之顯著改善(Johnston等人2020)。隨

著CDK4及6抑制劑在早期療法線中之使用增加，存在對用於治療在使用基於CDK4及6之療法時或之後經歷疾病惡化或復發之患者的額外方法之需求。

【發明內容】

【0003】 在一個態樣中，本發明提供一種用於治療先前以含有CDK4及6抑制劑之療法治療的患有荷爾蒙受體陽性(HR+)、人類表皮生長因子受體2陰性(HER2-)之晚期或轉移性乳癌之患者的方法，該方法包含向患者投與CDK4及6抑制劑及氟維司群(fulvestrant)。在此態樣之一些其他實施例中，該方法包含向患者投與CDK4及6抑制劑(包含阿貝西尼、帕博西尼(palbociclib)或瑞博西尼(ribociclib))及氟維司群。在一些較佳實施例中，該方法包含向患者投與阿貝西尼及氟維司群。在替代性實施例中，該方法包含向患者投與帕博西尼及氟維司群。在另一實施例中，該方法包含向患者投與瑞博西尼及氟維司群。

【0004】 在此態樣之一些實施例中，可已以單藥療法形式向患者投與含有CDK4及6抑制劑之先前療法。在一些其他實施例中，可已向患者投與含有CDK4及6抑制劑之先前療法及額外療法。在一些其他實施例中，含有CDK4及6抑制劑之先前療法包含阿貝西尼、帕博西尼或瑞博西尼。在其他實施例中，含有CDK4及6抑制劑之先前療法包含阿貝西尼。在一些其他實施例中，含有CDK4及6抑制劑之先前療法包含帕博西尼。在又一些其他實施例中，含有CDK4及6抑制劑之先前療法包含瑞博西尼。

【0005】 在此態樣之實施例中，可已向患者投與含有CDK4及6抑制劑之先前療法及內分泌療法。在一些實施例中，先前內分泌療法包含他莫昔芬(tamoxifen)。在一些實施例中，先前內分泌療法包含芳香酶抑制劑。

在一些其他實施例中，芳香酶抑制劑包含來曲唑(letrozole)、阿那曲唑(anastrozole)或依西美坦(exemestane)。

【0006】 在以上態樣及實施例之其他實施例中，可已向患者投與CDK4及6抑制劑與內分泌療法之組合以用於HR+、HER2-晚期或轉移性乳癌之第一線(或初始)治療。在一些實施例中，第一線治療包含選自他莫昔芬及芳香酶抑制劑之內分泌療法。在一些實施例中，第一線治療包含瑞博西尼作為CDK4及6抑制劑。在一些實施例中，第一線治療包含帕博西尼作為CDK4及6抑制劑。在一些實施例中，第一線治療包含阿貝西尼作為CDK4及6抑制劑。

【0007】 在以上態樣及實施例之其他實施例中，可已以單藥療法形式向患者投與含有CDK4及6抑制劑之先前療法。在一些其他實施例中，可已向患者投與含有CDK4及6抑制劑之先前療法及額外療法。在一些其他實施例中，含有CDK4及6抑制劑之先前療法包含阿貝西尼、帕博西尼或瑞博西尼。

【0008】 在其他實施例中，含有CDK4及6抑制劑之先前療法包含阿貝西尼。在一些其他實施例中，含有CDK4及6抑制劑之先前療法包含帕博西尼。在又一些其他實施例中，含有CDK4及6抑制劑之先前療法包含瑞博西尼。

【0009】 在一些其他實施例中，治療方法包含患有晚期或轉移性乳癌且已接受包含阿貝西尼之CDK4及6抑制劑先前療法之患者。在此類其他實施例中，可已投與包含阿貝西尼之先前療法：(i)及內分泌療法(例如，他莫昔芬或芳香酶抑制劑)以用於輔助治療具有高復發風險且藉由FDA批准之測試所測定之Ki-67評分≥20%的患有HR+、HER2-淋巴結陽性之早期乳

癌之成人患者；(ii)及芳香酶抑制劑作為基於內分泌之初始療法以用於治療患有HR+、HER2-之晚期或轉移性乳癌之停經後女性；(iii)及氟維司群以用於治療患有HR+、HER2-之晚期或轉移性乳癌之女性；或(iv)作為單藥療法以用於在內分泌療法之後治療具有疾病惡化之患有HR+、HER2-之晚期或轉移性乳癌的成人患者。

【0010】 在一些其他實施例中，治療方法包含患有晚期或轉移性乳癌且已接受包含帕博西尼之CDK4及6抑制劑先前療法之患者。在此類其他實施例中，可已投與包含帕博西尼之先前療法：(i)及芳香酶抑制劑作為基於內分泌之初始療法以用於治療患有HR+、HER2-之晚期或轉移性乳癌之停經後女性；或(ii)及氟維司群以用於在內分泌療法之後治療患有HR+、HER2-之晚期或轉移性乳癌之女性。

【0011】 在一些其他實施例中，治療方法包含患有晚期或轉移性乳癌且已接受包含瑞博西尼之CDK4及6抑制劑先前療法之患者。在此類其他實施例中，可已投與包含瑞博西尼之先前療法：(i)及芳香酶抑制劑作為基於內分泌之初始療法以用於治療患有HR+、HER2-之晚期或轉移性乳癌之停經前/圍停經或停經後女性；或(ii)及氟維司群作為基於內分泌之初始療法或在使用內分泌療法時出現疾病惡化之後用於治療患有HR+、HER2-之晚期或轉移性乳癌之停經後女性。

【0012】 在一些其他實施例中，根據以上態樣及實施例中之任一者之方法包含在各28天週期之第1至28天以150 mg之經口劑量形式每天兩次投與阿貝西尼。在又其他實施例中，以上方法包含在第一個28天週期(第1週期)之第1天及第15天以及在第二及任何後續28天週期(第2週期及後續週期)之第1天以500 mg之肌內劑量形式投與氟維司群。

【0013】 在另一態樣中，本發明提供一種用於治療先前以選自阿貝西尼、瑞博西尼及帕博西尼之含有CDK4及6抑制劑之療法治療的患有荷爾蒙受體陽性(HR+)、人類表皮生長因子受體2陰性(HER2-)之晚期或轉移性乳癌之患者的方法，該方法包含向患者投與有效量之阿貝西尼及氟維司群，其中在各28天週期之第1至28天以150 mg之經口劑量形式每天兩次投與阿貝西尼，且其中在第一個28天週期之第1天及第15天以及在第二及任何後續28天週期之第1天以500 mg之肌內劑量形式投與氟維司群。

【0014】 在以上態樣及實施例中之任一者中，方法可包含將CDK4及6抑制劑與氟維司群同時、單獨或依序組合投與。

【0015】 在以上態樣及實施例中之任一者中，可進行該方法持續足以使患者實現無惡化存活之時間。

【0016】 在以上態樣及實施例中之任一者中，患者為人類。在其他實施例中，患者可為成年男性或停經前、圍停經或停經後成年女性。

【0017】 在另一態樣中，本發明提供一種CDK4及6抑制劑，其係用於與氟維司群同時、分開或依序組合使用以治療患有荷爾蒙受體陽性(HR+)、人類表皮生長因子受體2陰性(HER2-)之晚期或轉移性乳癌之患者，其中該患者已接受含有CDK4及6抑制劑之先前治療。

【0018】 在另一態樣中，本發明提供一種組合，其包含用於同時、分開或依序使用之治療有效量之CDK4及6抑制劑及氟維司群，以用於治療在使用CDK4及6抑制劑之先前療法時或之後具有疾病惡化之患有HR+、HER2-之晚期或轉移性乳癌的患者持續足以提供無惡化存活期之時段。

【0019】 在另一態樣中，本發明提供一種CDK4及6抑制劑，其係用於與氟維司群同時、分開或依序組合使用以治療在使用CDK4及6抑制劑之

先前療法時或之後具有疾病惡化之患有HR+、HER2-之晚期或轉移性乳癌的患者。

【0020】 在另一態樣中，本發明提供CDK4及6抑制劑之用途，其係用於製造用以治療已接受CDK4及6抑制劑之先前治療的患有HR+、HER2-之晚期或轉移性乳癌之患者的藥劑，其中該藥劑係與氟維司群同時、分開或依序組合投與。在一些實施例中，患者在使用CDK4及6抑制劑之先前療法時經歷疾病惡化。

【0021】 在另一態樣中，本發明提供CDK4及6抑制劑之用途，其係用於製造用以治療患有HR+、HER2-之晚期或轉移性乳癌之患者的藥劑，該患者在使用用於輔助治療早期乳癌之CDK4及6抑制劑與內分泌療法之組合的先前療法時或之後具有疾病復發，其中該藥劑係與氟維司群同時、分開或依序組合投與。

【0022】 此等態樣以及其他態樣及實施例將由以下描述而顯而易見。

【實施方式】

【0023】 本申請案主張分別於2021年12月10日及2022年3月18日遞交之美國臨時申請案第63/288,179號及第63/321,218號在35 U.S.C.§119(e)下之權利；其揭示內容以引用之方式併入本文中。

【0024】 本文揭示用於治療患有荷爾蒙受體陽性(HR+)、人類表皮生長因子受體2陰性(HER2-)之晚期或轉移性乳癌且先前以含有CDK4及6抑制劑之療法治療之患者的方法、用途及組合物，其包含向患者投與CDK4及6抑制劑及氟維司群。雖然存在顯著興趣且包括CDK4及6抑制劑之療法在治療乳癌中之使用增加，但不存在臨床證據用以指導在投與含有CDK4及6

之療法時或之後發生之針對患有復發性或進行性轉移性疾病之患者的標準照護療法。舉例而言，2020 ESMO及2021 NCCN臨床準則支持使用包括以下之選項：(i)單獨的內分泌療法(例如，芳香酶抑制劑(AI)、選擇性雌激素受體調節劑或降解劑(SERM或SERD))；(ii)內分泌療法及PI3K路徑阻斷(例如，若偵測到可操作之*PIK3CA*突變，則使用依維莫司(everolimus)或阿培利司(alpelisib))；(iii)細胞毒性療法；及(iv)臨床試驗參與。因此，存在極少資料用以鑑別及定義在輔助療法或包含CDK4及6抑制劑之第一線療法(作為單藥療法或與ET組合)之後對患有HR+、HER2-之晚期或轉移性乳癌之患者可為最佳之療法。存在對改善此類患者之結果的未滿足之需求。

【0025】 在一通用態樣中，本發明係關於一種用於治療先前以含有CDK4及6抑制劑之療法治療的患有荷爾蒙受體陽性(HR+)、人類表皮生長因子受體2陰性(HER2-)之晚期或轉移性乳癌之患者的方法，其包含投與CDK4及6抑制劑及氟維司群。

【0026】 根據本發明之各種態樣及實施例之治療方法及治療患者之方法包含已接受包含CDK4及6抑制劑之先前療法的患者。根據本文中所揭示之態樣及實施例，以CDK4及6抑制劑進行之「先前治療(previously treated)」或「先前療法(previous therapy)」涵蓋用於治療HR+、HER2-之乳癌(例如，早期、晚期或轉移性乳癌)之包含CDK4及6抑制劑之療法的任何先前投與。在一些實施例中，含有CDK4及6抑制劑之先前療法包含早期HR+、HER2-乳癌之治療。在一些實施例中，早期HR+、HER2-乳癌之先前CDK4及6抑制劑治療包含輔助治療，其包含向患者投與CDK4及6抑制劑及視情況選用之內分泌療法。在一些其他實施例中，向具有高復發風險之患有淋巴結陽性、早期乳癌之患者投與先前輔助治療。在一些其他實施例

中，向藉由FDA批准之測試所測定之Ki-67評分至少20%或更高之患有早期乳癌之患者投與先前輔助治療。在一些其他實施例中，向具有高復發風險之患有淋巴結陽性、早期乳癌之患者投與先前輔助治療，該淋巴結陽性、早期乳癌係藉由四個或更多個陽性腋淋巴結(≥4個pALN)或一至三個陽性腋淋巴結(1至3個pALN)及3級腫瘤及/或腫瘤尺寸≥5 cm所測定。在一些其他實施例中，向具有高復發風險之患有淋巴結陽性、早期乳癌之患者投與先前輔助治療，該淋巴結陽性、早期乳癌係藉由一至三個陽性腋淋巴結(1至3個pALN)、Ki-67≥20%及無3級腫瘤及/或腫瘤尺寸不為≥5 cm所測定。

【0027】 在一些實施例中，含有CDK4及6抑制劑之先前療法包含晚期或轉移性HR+、HER2-乳癌之初始或第一線治療。在一些實施例中，晚期或轉移性HR+、HER2-乳癌之初始或第一線治療包含向患者投與CDK4及6抑制劑及視情況選用之內分泌療法。在一些其他實施例中，第一線治療係將帕博西尼與內分泌療法組合投與。在一些其他實施例中，第一線治療係將瑞博西尼與內分泌療法組合投與。在又一些其他實施例中，第一線治療係將阿貝西尼與內分泌療法組合投與。

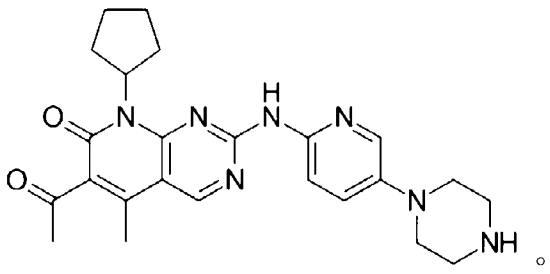
【0028】 在一些較佳實施例中，含有CDK4及6抑制劑之先前療法可為不完整之療法過程。在一些較佳實施例中，含有CDK4及6抑制劑之先前療法可為不完整之療法過程，其中疾病惡化在晚期或轉移性乳癌治療期間發生。在一些較佳實施例中，含有CDK4及6抑制劑之先前療法可為不完整之療法過程，其中疾病在早期乳癌之輔助治療時復發。在一些較佳實施例中，含有CDK4及6抑制劑之先前療法可為完整之療法過程。在一些較佳實施例中，含有CDK4及6抑制劑之先前療法可為完整之療法過程，其中疾病在早期乳癌之輔助治療之後復發。在一些實施例中，在依序投與根據本發

明之CDK4及6抑制劑之前，停止含有CDK4及6抑制劑之先前療法持續足以提供將先前療法自患者清除之時段(例如1、2、3、4、5、6、7、10、14、21天或更多天)。

【0029】 如本文中所使用，「含有CDK4及6抑制劑之療法」係指包含向患者投與CDK4及6抑制劑之治療或治療性介入。在一些實施例中，含有CDK4及6抑制劑之療法可包含投與CDK4及6抑制劑作為單藥療法。在一些替代性實施例中，含有CDK4及6抑制劑之療法可包含投與CDK4及6抑制劑及一或多種其他活性劑。在一些其他實施例中，含有CDK4及6抑制劑之療法包含CDK4及6抑制劑及內分泌療法。

【0030】 「CDK4及6抑制劑」或替代地「CDK4/6抑制劑」係指抑制D型週期蛋白(例如，週期蛋白D3)及週期蛋白依賴型激酶(CDK4及6)蛋白複合物(例如，週期蛋白D:CDK4及6複合物)之活性的分子，且通常用以經由抑制激酶活性來阻斷細胞週期自G1至S期之過渡。在本發明之一些實施例中，CDK4及6抑制劑為帕博西尼、瑞博西尼或阿貝西尼。

【0031】 帕博西尼[6-乙醯基-8-環戊基-5-甲基-2-{[5-(哌啡-1-基)吡啶-2-基]胺基}吡啶并[2,3,-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮]經指示用於治療HR+、HER2-之晚期或轉移性乳癌：(i)與芳香酶抑制劑組合作為基於內分泌之初始療法用於停經後女性或男性中，或(ii)與氟維司群組合用於在內分泌療法之後具有疾病惡化之患者中。其具有以下化學結構：

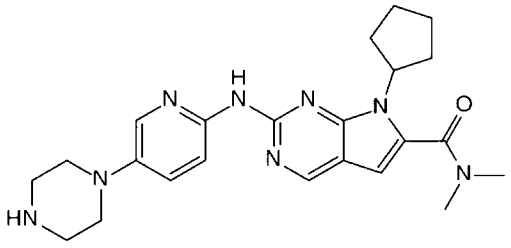


。

【0032】 帕博西尼係經口服用且可用作具有125 mg之推薦起始劑量

的膠囊(125 mg、100 mg及75 mg)，每天一次持續21天，隨後停藥治療7天。帕博西尼可製備為游離鹼或醫藥學上可接受之鹽，包括單酸及二酸加成鹽，諸如單羥乙磺酸鹽、羥乙磺酸鹽之多晶型形式或鹽酸鹽(參見，例如WO 2003/062236、WO 2005/005426、WO 2008/032157、美國專利第6,936,612號；第7,208,489號；第7,345,171號；第7,456,168號；第7,781,583號；及第7,863,278號)。呈游離鹼形式之帕博西尼可為無水的或可含有不同量之水或一或多種溶劑。(參見，例如美國專利第10,723,730號)。

【0033】 瑞博西尼[7-環戊基-*N*,*N*-二甲基-2-{[5-(哌啡-1-基)吡啶-2-基]胺基}-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-甲醯胺]經指示用於治療HR+、HER2-之晚期或轉移性乳癌：(i)與芳香酶抑制劑組合作為基於內分泌之初始療法用於停經前/圍停經或停經後女性中，或(ii)與氟維司群組合作為基於內分泌之初始療法或在內分泌療法之疾病惡化之後用於停經後女性中。其具有以下化學結構：



。

【0034】 瑞博西尼係經口服用且可用作具有600 mg (3×200 mg錠劑)之推薦起始劑量的錠劑(200 mg，等效於254.40 mg瑞博西尼丁二酸鹽)，每天一次持續服用21天，隨後停藥治療7天。瑞博西尼可製備為游離鹼或醫藥學上可接受之鹽，包括瑞博西尼丁二酸鹽(參見，例如美國專利第9,868,739號；第9,193,732號)。

【0035】 阿貝西尼(LY2835219) [5-(4-乙基-哌啡-1-基甲基)-吡啶-2-基]-[5-氟-4-(7-氟-3-異丙基-2-甲基-3H-苯并咪唑-5-基)-嘧啶-2-基]-胺，其

鹽形式包括鹽酸鹽及甲磺酸鹽，且製備及使用化合物之方法(包括用於治療癌症，特定言之，乳癌)係揭示於WO2010/075074中。用於將阿貝西尼與內分泌療法組合用於輔助治療具有高復發風險之診斷患有HR+、HER2-淋巴結陽性之早期乳癌及Ki-67評分>20%之成年患者的方法係揭示於WO2018/204138中。阿貝西尼具有以下結構：



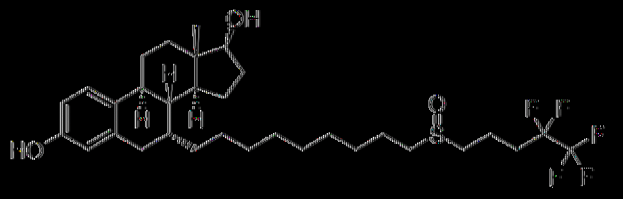
。

|(0036)| 阿貝西尼係批准用於治療若干種乳癌病症，包括(i)與內分泌療法(他莫昔芬或芳香酶抑制劑)組合以用於輔助治療具有高復發風險之患有HR+、HER2-淋巴結陽性之早期乳癌及藉由FDA批准之測試所測定之Ki-67評分>20%之成年患者；(ii)與芳香酶抑制劑組合作為基於內分泌之初始療法以用於治療患有HR+、HER2-之晚期或轉移性乳癌之停經後女性及男性；(iii)與氟維司群組合以用於治療在內分泌療法之後具有疾病惡化的患有HR+、HER2-之晚期或轉移性乳癌之成年患者；以及(iv)作為單藥療法以用於在轉移性情形中治療在內分泌療法及先前化學療法之後具有疾病惡化的患有HR+、HER2-之晚期或轉移性乳癌之成年患者。

|(0037)| 在包含阿貝西尼之態樣及實施例中，可根據本文中所描述之方法及用途使用以下劑量。在一些較佳實施例中，以50 mg至200 mg之劑量一天兩次投與阿貝西尼或其醫藥學上可接受之鹽。亦較佳地，以100 mg至150 mg之劑量一天兩次投與阿貝西尼或其醫藥學上可接受之鹽。更佳地，以200 mg之劑量一天兩次投與阿貝西尼或其醫藥學上可接受之鹽。更佳地，在28天週期內以150 mg之劑量一天兩次投與阿貝西尼或其醫藥學上可接受之鹽。更佳地，在28天週期內以100 mg之劑量一天兩次投與阿貝西

尼或其醫藥學上可接受之鹽。更佳地，在28天週期內以50 mg之劑量一天兩次投與阿貝西尼或其醫藥學上可接受之鹽。較佳地，阿貝西尼係經口投與。較佳地，阿貝西尼係藉由膠囊進行投與。亦較佳地，阿貝西尼係藉由錠劑進行投與。

〔0038〕 氟維司群經指示用於治療晚期或轉移性乳癌且經調配為可注射(靜脈內(IV)或肌內(IM))形式，其具有以下化學結構：



。

〔0039〕 較佳地，氟維司群係依經批准之標籤上所描述進行投與，例如每月一次以500 mg注射投與，其中在第一個劑量週期之第15天再額外投與單次500 mg加載劑量。更佳地，氟維司群係在第一個28天週期之第1天及第15天及在第二及任何後續28天週期之第1天以500 mg肌內劑量形式進行投與。

〔0040〕 根據本文中所描述之態樣及實施例，向已接受包含CDK4及6抑制劑之先前療法的患者投與該方法及用法。在一典實施例中，包含CDK4及6抑制劑之先前療法係組合採用內分泌療法，諸如一或多種內分泌療法，該先前療法可經指示使用阿貝西尼、瑞博西尼或哌柏西尼治療晚期或轉移性乳癌。如本文中所使用，術語「內分泌療法」包括他莫昔芬或其醫藥學上可接受之鹽、阿那曲唑、來曲唑或依西美坦。在一典實施例中，內分泌療法可包括氟維司群。

〔0041〕 在此類實施例中，該內分泌療法係先前根據關於特定內分泌療法之經批准標籤之指導及方向投與。舉例而言，他莫昔芬或其醫藥學上可接受之鹽可依20至40毫克/天進行投與。對於超過20 mg之劑量，劑量

應以早晨及晚間之分次劑量進行投與。劑量較佳為經口。舉例而言，阿那曲唑可依1毫克/天進行投與。劑量較佳為經口。舉例而言，來曲唑可依2.5毫克/天進行投與。劑量較佳為經口。舉例而言，依西美坦可依25毫克/天進行投與。劑量較佳為經口。

【0042】 因此，先前投與之CDK4及6療法可以針對特定CDK4及6抑制劑之經批准之標籤上所描述且組合採用根據針對特定內分泌療法之經批准之標籤與內分泌療法進行投與。

【0043】 一般而言，且如一般熟習此項技術者將瞭解，根據本發明之態樣及實施例之CDK4及6抑制劑可呈抑制劑化合物或其醫藥學上可接受之鹽形式製備及投與。在一些實施例中，阿貝西尼可呈游離鹼形式製備及/或投與。在一些其他實施例中，阿貝西尼可呈醫藥學上可接受之鹽(諸如鹽酸鹽或甲磺酸鹽)形式製備及/或投與。在一些實施例中，瑞博西尼可呈游離鹼形式製備及/或投與。在一些其他實施例中，或瑞博西尼可呈醫藥學上可接受之鹽(諸如瑞博西尼丁二酸鹽)形式製備及/或投與。在一些實施例中，帕博西尼可呈游離鹼形式製備及/或投與。在一些其他實施例中，帕博西尼可呈醫藥學上可接受之鹽(諸如羥乙磺酸鹽或鹽酸鹽)形式製備及/或投與。除製備本文中所提及之CDK4及6抑制劑之某些醫藥學上可接受之鹽以外，醫藥學上可接受之鹽之形成為通常熟知的。參見，例如Gould, P. L.,「Salt selection for basic drugs」, International Journal of Pharmaceutics, 33: 201-217 (1986)；Bastin, R. J., 等人「Salt Selection and Optimization Procedures for Pharmaceutical New Chemical Entities」, Organic Process Research and Development, 4: 427-435 (2000)；及Berge, S. M., 等人,「Pharmaceutical Salts」, Journal of Pharmaceutical Sciences, 66: 1-19,

(1977)。

【0044】 如本文中所使用，術語「患者」係指人類。在特定實施例中，患者可為患有或診斷患有HR+、HER2-之晚期或轉移性乳癌之成年男性或停經前、圍停經或停經後成年女性。在又其他實施例中，根據本發明，患者患有HR+、HER2-之晚期或轉移性乳癌且先前以含有CDK4及6抑制劑之療法治療。

【0045】 如本文中所使用，術語「癌症」及「癌性」係指或描述患者中典型地藉由不受調控之細胞增生所表徵之生理病況。

【0046】 如本文中所使用，術語「有效量」係指CDK4及6抑制劑(諸如(例如)，阿貝西尼、帕博西尼或瑞博西尼)之量或劑量及氟維司群之量或劑量，其在正在治療之患者中提供有效反應。

【0047】 如本文中所使用，術語對用藥劑組合治療之患者之「有效反應」或患者之「反應性」係指在投與CDK4及6抑制劑(諸如(例如)，阿貝西尼、帕博西尼或瑞博西尼)或其醫藥學上可接受之鹽及氟維司群之後向患者賦予之臨床或治療益處。舉例而言，有效反應可包括(但不限於)以下中之任一或多者：無惡化存活期(PFS) (例如，基於研究者評定或盲態獨立評估(BICR))、總存活期(OS)、客觀反應率(ORR)、臨床效益率(CBR)、疾病控制率(DCR)、反應持續時間(DoR)、安全性、患者報導結果(PRO)、藥物動力學(PK)，或可包括完全反應(CR)、部分反應(PR)之最佳總體反應(BOR)，或穩定疾病(SD)。因此，有效反應不限於治癒、消除或改善與疾病相關之疾病或臨床症狀。

【0048】 如本文中所使用，術語「與……組合」係指同時或以任何次序依序(諸如以重複間隔，如在單個週期或超過一個週期之標準治療過程期

間)投與CDK4及6抑制劑(例如，阿貝西尼)或其醫藥學上可接受之鹽及內分泌療法(例如，氟維司群)或其任何組合，從而使一種藥劑可在投與其他藥劑之前、同時或之後投與。

【0049】 如本文中所使用，術語「早期」意謂可已擴散至附近淋巴結但未擴散至身體之遠端部分的癌症。在本文中所描述之方法及用途之各種實施例中，早期乳癌之治療可稱為「輔助治療」。

【0050】 如本文中所使用，術語「晚期」或「轉移性」意謂已擴散至身體之並非原始癌組織部位之一或多個部分的癌症。在本文中所描述之方法及用途之各種實施例中，用CDK4及6抑制劑療法進行之晚期或轉移性乳癌之第一次治療可稱為「初始治療」或「第一線治療」。

【0051】 如本文中所使用，術語「治療(treating)」或「治療(treatment)」意謂向患者投與一或多種藥物。該等術語亦可與降低、抑制、減少、遏制或改善疾病或延緩疾病惡化之生物表現發作結合使用。

【0052】 如本文中所使用，術語「輔助治療」意謂在手術切除一或多種癌性腫瘤之後，出於降低疾病復發可能性或嚴重程度，或延緩疾病復發之生物表現發作之目的而向患者投與一或多種藥物，其中所有可偵測及可切除之疾病(例如，癌症)已自患者移除，但其中由於隱匿性疾病而仍存在復發之統計風險。

【0053】 「Ki67抗原」或簡稱「Ki67」(亦稱為由單株抗體Ki-67鑑別之抗原)意謂由MKI67基因編碼之核蛋白，其在細胞週期之除G_0期以外之所有期中表現且已報導為早期乳癌中之獨立預後因子(Dowsett等人2011)。在HR+乳癌中，在手術之後接受輔助內分泌療法時，顯示具有高水準(例如，Ki67之臨界值在20%至29%範圍內)之Ki67的患者具有較高疾病復發率。

【0054】 以下為本發明之其他經編號之態樣：

1. 一種CDK4及6抑制劑之用途，其係用於製造用以在含有CDK4及6抑制劑之先前療法之後治療患有荷爾蒙受體陽性(HR+)、人類表皮生長因子受體2陰性(HER2-)之晚期或轉移性乳癌之患者的藥劑，其中藥劑係與氟維司群同時、分開或依序組合投與。

2. 如態樣1之用途，其中含有CDK4及6抑制劑之先前療法包含阿貝西尼、帕博西尼或瑞博西尼。

3. 如態樣2之用途，其中含有CDK4及6抑制劑之先前療法包含阿貝西尼。

4. 如態樣2之用途，其中含有CDK4及6抑制劑之先前療法包含帕博西尼。

5. 如態樣2之用途，其中含有CDK4及6抑制劑之先前療法包含瑞博西尼。

6. 如態樣1至5中任一項之用途，其中含有CDK4及6抑制劑之先前療法為CDK4/6抑制劑與內分泌療法之組合，其係用於早期乳癌之輔助治療。

7. 如態樣6之用途，其中先前輔助治療包含選自他莫昔芬及芳香酶抑制劑之內分泌療法。

8. 如態樣6至7中任一項之用途，其中向具有高復發風險之患者投與先前輔助治療。

9. 如態樣6至8中任一項之用途，其中向具有藉由FDA批准之測試所測定之Ki-67評分≥20%之患者投與先前輔助治療。

10. 如態樣1至5中任一項之用途，其中含有CDK4及6抑制劑之先前療法為CDK4/6抑制劑與內分泌療法之組合，其係用於晚期或轉移性乳癌之

初始治療。

11. 如態樣1至5中任一項之用途，其中含有CDK4及6抑制劑之先前療法為CDK4/6抑制劑與芳香酶抑制劑之組合，其係用於晚期或轉移性乳癌之初始治療。

12. 如態樣11之用途，其中芳香酶抑制劑係選自來曲唑、阿那曲唑或依西美坦。

13. 如態樣1至12中任一項之用途，其中與氟維司群組合投與之CDK4及6抑制劑係選自阿貝西尼、帕博西尼及瑞博西尼。

14. 如態樣13之用途，其中CDK4及6抑制劑為阿貝西尼。

15. 如態樣13之用途，其中CDK4及6抑制劑為帕博西尼。

16. 如態樣13之用途，其中CDK4及6抑制劑為瑞博西尼。

17. 如態樣14之用途，其包含在各28天週期之第1至28天以150 mg之經口劑量形式每天兩次投與阿貝西尼。

18. 如態樣14或17之用途，其中在第一個28天週期(第1週期)之第1天及第15天以及在第二及任何後續28天週期(第2週期及後續週期)之第1天以500 mg之肌內劑量形式投與氟維司群。

19. 一種阿貝西尼之用途，其係用於製造用以在含有CDK4及6抑制劑之先前療法之後治療患有荷爾蒙受體陽性(HR+)、人類表皮生長因子受體2陰性(HER2-)之晚期或轉移性乳癌之患者，其中在各28天週期之第1至28天以150 mg之經口劑量形式每天兩次投與阿貝西尼，其中在第一個28天週期之第1天及第15天以及在第二及任何後續28天週期之第1天以500 mg之肌內劑量形式投與氟維司群，且其中含有CDK4及6抑制劑之先前療法為阿貝西尼與他莫昔芬或芳香酶抑制劑之組合。

20. 如態樣1至19中任一項之用途，其中投藥係持續足以提供無惡化存活期之時間。

21. 如態樣1至20中任一項之用途，其中患者為成年男性或停經前、圍停經或停經後成年女性。

【0055】 以下實例僅用以說明本發明之各種態樣及實施例且不應視為限制本發明之範疇。

【0056】 實例1.用阿貝西尼與內分泌療法進行之依序治療抑制先前對CDK4及6抑制劑具有抗性之細胞中之細胞增殖

【0057】 抗性乳癌細胞係藉由用某種量之CDK4及6抑制劑(阿貝西尼或帕博西尼)與4-OH-他莫昔芬(他莫昔芬)之組合處理乳癌細胞株120至144小時來製備。分選細胞且篩選抗性細胞，定義為聯會蛋白陽性(GEM+)(一種S/G2/M細胞週期積聚之標記物)。為確定抗性表現型，用他莫昔芬加用以驅動抗性之CDK4及6抑制劑(阿貝西尼或帕博西尼)處理細胞株。

【0058】 CDK4及6抑制劑之依序治療。

【0059】 用阿貝西尼與包含氟維司群或他莫昔芬之內分泌療法(ET)之組合或帕博西尼與氟維司群或他莫昔芬之組合處理由以上方法產生之抗性癌細胞。藉由聯會蛋白/Ki67、磷脂結合蛋白V及菌落形成分析法評估細胞增殖及活力。藉由西方墨點法(western blot)及RNAseq分析來表徵抗性機制以及CDK4及6抑制劑與氟維司群或他莫昔芬之組合之依序治療的作用。

【0060】 當依序用阿貝西尼與ET之組合進行處理時，對帕博西尼及他莫昔芬具有抗性之癌細胞株顯示減少之%GEM+及菌落形成能力、減少之Ki67水準及增加之細胞凋亡。相比之下，對阿貝西尼及他莫昔芬具有抗

性之細胞株在依序用帕博西尼與ET之組合進行處理時未顯示類似之抑制作用。西方墨點分析表明，對帕博西尼及阿貝西尼具有抗性之細胞相對於對照物展現增加之CDK6及pERK水準。用阿貝西尼及ET處理對帕博西尼具有抗性之細胞會有效減少FOXM1 (一種老化及細胞凋亡之調節因子)，以及減少週期蛋白A (一種有絲分裂之標記物)，其與對帕博西尼及ET具有抗性之細胞中之%GEM+細胞亞群之減少一致。用帕博西尼與ET之組合處理對阿貝西尼具有抗性之細胞未展現類似作用。

【0061】 對帕博西尼及他莫昔芬具有抗性之癌細胞株在依序用阿貝西尼與ET之組合進行處理時顯示增殖減少、pRb傳訊減少及雄激素反應誘導。用帕博西尼與ET之組合處理對阿貝西尼具有抗性之細胞未展現對增殖、pRb傳訊或雄激素反應之類似作用。

【0062】 此實例表明，對CDK4及6抑制劑與ET (例如，他莫昔芬)之組合具有抗性之癌細胞對用阿貝西尼與ET之組合進行之依序治療敏感，且向患有晚期或轉移性乳癌之患者提供治療選項，該等患者對正在使用或先前使用之含有CDK4及6抑制劑之療法展示抗性。

【0063】 實例2.氟維司群在存在或不存在阿貝西尼之情況下，在患有HR+、HER2-之晚期或轉移性乳癌之參與者中之隨機、3期研究，其中該等參與者在使用CDK4及6抑制劑加內分泌療法進行之輔助或第一線治療時或之後具有疾病惡化。

【0064】 如下文詳述，臨床試驗係以患有HR+、HER2-之晚期或轉移性乳癌之參與者中之3期、全面、多中心、隨機、雙盲、安慰劑對照研究形式進行。研究將招募在第一線情形(晚期或轉移性乳癌之初始療法)中在使用CDK4及6抑制劑及芳香酶抑制劑(AI)療法時經歷疾病惡化，或在輔助情

形中在使用CDK4及6抑制劑與內分泌療法(ET)時或之後出現復發之成年人。

【0065】 試驗將包括約350名參與者，其將隨機分配至兩個介入組中之一者中，該兩個介入組包括研究組A：阿貝西尼及氟維司群，以及對照組B：安慰劑及氟維司群。

【0066】 **表1.研究組介入**

	A組		B組	
治療	**阿貝西尼**	**氟維司群**	**安慰劑**	**氟維司群**
劑量	150 mg	500 mg	與阿貝西尼匹配	500 mg
途徑	PO	IM	PO	IM
方案	各週期之第1至28天BID	C1D1及C1D15，接著在第2週期及後續週期之第1天	各週期之第1至28天BID	C1D1及C1D15，接著在第2週期及後續週期之第1天

縮寫：BID=每天兩次；C=週期；D=天；IM=肌內投與；mg=毫克；PO=經口投與。

【0067】 患者將以1:1隨機分配且藉由包括以下之因素分類：地理(美國、東亞或其他地區(包括EU))；存在內臟癌轉移(是或否)；及先前基於CDK4及6抑制劑之方案的持續時間(2個等級，基於輔助/第一線療法)，其中若先前治療在轉移性情形中，則持續時間<12個月；或若在輔助情形中治療，則在基於CDK4及6抑制劑之方案期間疾病復發，或若先前治療在第一線/轉移性情形中，則持續時間≥12個月；或若在輔助情形中治療，則在完成基於CDK4及6抑制劑之方案之後疾病復發。

【0068】 主要終點將為基於研究者評估之無惡化存活期(PFS)。將治療參與者直至出現疾病惡化或滿足其他停止標準。次要終點將包括總存活期(OS)、藉由盲態獨立中心評估(BICR)獲得之PFS、客觀反應率(ORR)、臨床效益率(CBR)、疾病控制率(DCR)、反應持續時間(DoR)、安全性、患者報導結果(PRO)及藥物動力學(PK)。

【0069】 將主要終點(由研究者評估獲得之PFS)定義為自隨機分配直至藉由根據RECIST 1.1之研究者評估所測定的記錄之疾病惡化之第一次出現或在不存在記錄之進行性疾病之情況下由任何原因引起死亡的時間。將使用分層對數秩檢定在治療組之間比較PFS，藉由隨機層進行分層。治療組之間的對應危險比將使用分層Cox回歸模型(Cox 1972)來估計，藉由隨機層進行分層。將使用卡本-麥爾法(Kaplan-Meier method) (Kaplan及Meier 1958)估計各治療組之在95% CI下之各時間點處的PFS曲線、中值PFS及PFS比率。

【0070】 一旦觀測到總計約176個PFS事件，則進行PFS之臨時功效分析，其中用奧布萊恩-弗萊明(O'Brien-Fleming)型消耗函數經由DeMets及Lan (1994)之依序監測方法控制I型誤差。

【0071】 **次要終點**。客觀反應率(ORR)、疾病控制率(DCR)、臨床效益率(CBR)。

【0072】 將客觀反應率(ORR)定義為達成完全反應(CR)或部分反應(PR)之最佳總體反應(BOR)的參與者之數目除以隨機分配至對應治療組之參與者之總數目。無需確認CR及PR。

【0073】 將疾病控制率(DCR)定義為達成CR、PR之BOR或穩定疾病(SD)的參與者之數目除以隨機分配至對應治療組(ITT群體)之參與者之總數目。無需確認CR及PR。

【0074】 將臨床效益率(CBR)定義為達成CR或PR之BOR或SD≥6個月之參與者之數目除以隨機分配至對應治療組(ITT群體)之參與者之總數目。無需確認CR及PR。對於此等比率中之各者，將藉由治療組來計算點估計值及95%信賴區間(使用二項式之正態近似值)。將使用針對隨機層調節

之科克倫-曼特爾-亨賽爾檢定(Cochran-Mantel-Haenszel test)進行比較治療組之間的此等比率之分層檢定。

【0075】 將反應持續時間(DoR)定義為自第一次符合CR或PR之量測標準(以首先記錄者為准)之日期直至根據RECIST 1.1標準出現疾病復發或觀測到記錄之疾病惡化之第一日期，或在不存在記錄之疾病惡化或復發之情況下由任何原因引起死亡之日期的時間。

【0076】 總存活期(OS)為此研究之特定關注之次要終點且定義為自隨機分配直至由任何原因引起死亡之時間。若患者存活或在資料分析時失訪，則將檢查知曉患者存活之最後一天的OS資料。

表2.目標及終點之概述。

縮寫：BICR=盲態獨立中心評估；CBR=臨床效益率；DCR=疾病控制率；

目標	**終點**
主要	
對在存在或不存在阿貝西尼之情況下之氟維司群之功效進行比較	使用RECIST 1.1藉由研究者評估所測定之PFS
次要	
對在存在或不存在阿貝西尼之情況下之氟維司群之功效進行進一步比較	● OS ● 由BICR獲得之PFS ● ORR ● CBR ● DCR ● DoR
對阿貝西尼與氟維司群之組合之安全性概況進行進一步表徵	安全性-包括(但不限於) TEAE、SAE、死亡及臨床實驗室異常
對在存在或不存在阿貝西尼之情況下之氟維司群之PRO量度進行比較	● 經由mBPI-SF最嚴重疼痛項評估之惡化至最嚴重疼痛之時間 ● 經由EORTC IL-19評估之身體功能惡化之時間
對阿貝西尼與氟維司群之組合之藥物動力學(PK)進行表徵	阿貝西尼之濃度

DoR=反應持續時間；EORTC IL-19=歐洲癌症研究與治療組織項目庫19；mBPI-SF=改良之簡短疼痛清單-短表；ORR=客觀反應率；OS=總存活

期；PRO=患者報導結果；PFS=無惡化存活期；RECIST=實體腫瘤之反應評估標準；SAE=嚴重不良事件；TEAE=治療期間出現之不良事件。

【0077】 治療週期將定義為28天之間隔。在整個治療期將維持28天之週期長度，與劑量中斷無關。參與者將在C1D1開始進行指定之給藥治療。將進行所有嘗試以維持氟維司群投藥之28天+/-7天之週期。當需要延期時，將基於研究者判斷，在最早的醫學上適合之時機恢復劑量。投藥可能需要進行額外臨床問診。治療將繼續進行直至出現惡化、不可接受之毒性或符合其他停止標準。

【0078】 阿貝西尼。對於經認可之HR+、HER2- MBC中之適應症，阿貝西尼與氟維司群之組合之推薦起始劑量為150 mg BID，其係基於3期研究、MONARCH 2 (Sledge等人, 2017)，其中在HR+、HER2-之晚期或轉移性乳癌患者中，阿貝西尼(150 mg BID)與氟維司群之組合展現可管理之安全性概況且與氟維司群/安慰劑相比，產生臨床上有意義之PFS及OS效益(Verzenio藥品說明書, 2019；Verzenios SmPC, 2018)。

【0079】 氟維司群。氟維司群與阿貝西尼之組合之推薦劑量與經批准之氟維司群之單藥療法劑量一致。根據經批准之當地標籤中所提供之給藥資訊，研究參與者將在第1週期之第1天及第15天，接著在第2週期及後續週期之第1天接受氟維司群500 mg IM。

【0080】 **整體給藥**。研究者及參與者將對阿貝西尼(A組)或安慰劑(B組)之分配不知情。盲態研究藥物將以150 mg之起始劑量每天兩次進行投與，且其係以50 mg錠劑形式提供。盲態研究藥物應每天服用兩次(各劑量間隔至少約6小時)，同時每天服用6至8盎司水。應指示參與者將錠劑完整地吞咽且不咀嚼或嚼碎。

【0081】 在研究中之治療期期間，參與者將每2週(14±3天)一次返回診所持續前2個週期，且接著自第3週期開始每月(28±7天)一次直至短期隨訪開始。未預定此研究週期之持續時間，因為患者將保持治療直至出現疾病惡化或因任何原因引起停止。

【0082】 **腫瘤反應**。應大約每8週根據RECIST 1.1對腫瘤反應進行評估持續前12個月(相對於第1週期第1天)，且隨後大約每12週進行評估直至參與者具有客觀疾病惡化、死亡或研究完成(在評估最終OS資料之後)。

【0083】 **短期及長期隨訪**。中斷研究介入之參與者將返回進行臨床中之短期隨訪問診。將在決定停止所有研究治療之後30天(±7天)進行短期隨訪問診。在短期隨訪問診之後，所有參與者將進入長期隨訪期。在完成短期隨訪問診之後的第二天開始長期隨訪，且持續直至參與者死亡、自研究退出或研究完成。長期隨訪問診應在長期隨訪期間大約每2至3個月(Q60至90D)進行一次。未預定此研究週期之持續時間，因為參與者將保持長期隨訪直至死亡、自研究退出或研究完成。

【0084】 預期調查組中之治療(阿貝西尼及氟維司群之組合)具有良好耐受性且達成統計顯著之主要終點及/或延緩疾病惡化。延長之疾病控制亦可延緩對細胞毒性化學療法之需求。

【0085】 **參與者納入標準**。

【0086】 符合研究參與條件的參與者將滿足所有以下納入標準：

【0087】 **年齡**。在簽署知情同意書時≥18歲(或根據當地法規之可接受年齡，以較大者為準)。

【0088】 **參與者類型及疾病特徵**。參與者將接受HR+、HER2-乳癌之診斷。根據相關美國臨床腫瘤學會(American Society of Clinical

Oncology；ASCO)/美國病理學家學會(College of American Pathologists；CAP)準則中所定義(Hammond等人, 2010)，為了滿足HR+疾病之要求，免疫組織化學(IHC)必須顯示至少一種荷爾蒙受體(雌激素受體[ER]或孕酮受體[PgR])的表現。根據相關ASCO/CAP準則中所定義，為了滿足HER2-疾病之要求：在初始診斷時或在後續生檢時，IHC或原位雜交不可展現HER2之過表現(Wolff等人, 2018)。

【0089】 參與者將患有不能進行治癒性手術治療之晚期疾病或轉移性疾病。

【0090】 參與者將(a)在使用CDK4及6抑制劑(帕博西尼、瑞博西尼或阿貝西尼)加AI作為晚期疾病之初始療法之治療時，或在使用所投與之CDK4及6抑制劑(帕博西尼、瑞博西尼或阿貝西尼)加ET作為早期乳癌之輔助療法之治療時或之後具有疾病惡化或復發之放射學證據。

【0091】 參與者將患有可量測之疾病或不可量測但可評估之疾病。可量測、不可量測及可評估之疾病係根據實體腫瘤之反應評估標準(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) (RECIST 1.1版[v1.1], Eisenhauer等人, 2009)來定義。

【0092】 參與者將在東部腫瘤協作組(Eastern Cooperative Oncology Group；ECOG)量表(Oken等人1982)中具有0或1之體能狀態(PS)。

【0093】 必須認定參與者適合於用ET治療。

【0094】 除了殘餘禿髮及周邊神經病變以外，參與者將停止先前治療且自急性療法作用恢復達至少1級，且在接受研究藥物之前需要度過表3中所概述之療法清除期。

表3.先前治療清除期

先前治療	研究藥物之第一次給藥之前的時長
CDK4及6抑制劑	≥7天
內分泌療法	≥7天或5個半衰期，以較短者為準
放射線療法	≥14天
大型手術	≥14天

【0095】 參與者必須具有足夠的器官功能，如表4中所概述：

表4.血液學及肝功能臨界值

系統	實驗室值
血液學	
ANC	≥1.5×10^9/L
血小板	≥100×10^9/L
血紅素	≥8 g/dL
備註：在研究藥物之第一次給藥之前14天內不允許進行用於增加患者之血紅素之輸血或開始用於滿足入選標準之紅血球生成素或G-CSF療法。	
肝	
總膽紅素	≤1.5×ULN 允許患有吉伯特氏症候群(Gilbert's syndrome)之參與者之總膽紅素≤2.0×ULN且直接膽紅素在正常限值內
ALT及AST	≤3×ULN

縮寫：ALT=丙胺酸胺基轉移酶；ANC=絕對嗜中性白血球計數；AST=天冬胺酸胺基轉移酶；G-CSF=顆粒球群落刺激因子；ULN=正常上限。

【0096】 男性參與者必須同意使用促性腺激素釋放型荷爾蒙促效劑(諸如戈舍瑞林(goserelin)或亮丙立德(leuprolide))進行荷爾蒙抑制(每月接受一次且在第1週期第1天之前至少28天開始)。若男性同意避免在治療期期間捐精，則其適合參與。接受氟維司群之男性參與者的避孕需求應遵循經批准之當地標籤。

【0097】 女性參與者必須具有由於手術/自然停經或用促性腺激素釋放型荷爾蒙促效劑(諸如戈舍瑞林或亮丙立德)進行之卵巢抑制(每月接受一次且在第1週期第1天之前至少28天開始)而引起之停經後狀態。由於手術

/自然停經引起之停經後狀態需要以下中之至少1者:(a)先前兩側卵巢切除;(b)年齡≥55歲且閉經持續至少12個月或具有停經之診斷;或(c)年齡≥40且<55歲,閉經持續至少12個月(在不存在化學療法、他莫昔芬、托瑞米芬(toremifene)或卵巢抑制之情況下),且FSH在停經後範圍內(≥40 mIU/mL)。

【0098】 有生育能力之女性(WOCBP)在開始治療之前,在篩選問診時的陰性血清驗孕測試及隨後的在首次暴露於研究藥物之前48小時內的陰性尿妊娠測試中必須測試為對於妊娠呈陰性。WOCBP必須同意使用2種形式之有效避孕,其中至少一種形式必須高度有效(失敗率低於1%)以防止在接受研究治療時懷孕,持續直至盲態研究藥物之最後一次給藥之後3週及持續直至氟維司群之最後一次給藥之後2年(或根據當地批准之氟維司群標籤)。

【0099】 排除標準

【0100】 若參與者具有某些醫學病況或正接受某些先前或伴隨療法,則將其排除在外。若參與者當前入選與研究產品相關之任何其他臨床研究或任何其他類型之經判定與此研究在科學或醫學上不相容之醫學研究,則將其排除在外。不包括懷孕或哺乳之女性。除非研究者認為適當,否則不包括任何對研究藥物或任何賦形劑(例如,乳糖)具有已知或疑似超敏反應或不耐受性之患者。

【0101】 排除性醫學病況包括以下參與者:

- 患有內臟危象、淋巴管炎性擴散或軟腦膜癌病。內臟危象並非僅僅存在內臟癌轉移,而且暗示藉由症狀及病徵、實驗室研究及疾病之快速惡化所評估之嚴重器官功能異常。
- 患有症狀性或未經治療之中樞神經系統(CNS)癌轉移。滿足以下條

件之患有經治療之CNS轉移瘤之參與者為符合條件的；

a. 其在研究治療之第一次給藥之前≥28天完成先前療法(包括放射及/或手術)，及

b. 其在研究治療之第一次給藥之前至少14天未接受皮質類固醇及/或抗驚厥劑，及

c. 在簽署同意書之前，藉由重複成像確定其疾病係無症狀及放射學上穩定的達至少28天(重複成像應在研究篩選期間進行)。

- 在過去的12個月內具有任何以下病況之病史：心臟血管病因之暈厥、病理性病因之室性心律不齊(包括(但不限於)心室性心搏過速及心室纖顫)或心跳驟停。例外情況：在隨機分配之前具有受控之心房纖顫＞30天之患者為符合條件的。

- 患有根據研究者之判斷將排除參與此研究的先前存在之嚴重醫學病況(諸如重度腎損傷[例如，估計之肌酐清除<30 mL/min]、ILD/肺炎之活性症狀、休息時重度呼吸困難或需要氧氣療法、與胃或小腸相關之大型手術切除病史或先前存在之克羅恩氏病(Crohn's disease)或潰瘍性大腸炎或先前存在之引起臨床上顯著腹瀉之慢性病況)。

- 具有任何其他癌症(非黑色素瘤皮膚癌或宮頸之原位癌瘤除外)之病史，除非在未使用療法之情況下完全緩解達至少 3 年。

- 患有已知活動性全身性感染(例如，需要全身性療法之細菌感染、真菌感染或可偵測之病毒感染)。

a) 患有不可控之人類免疫缺乏病毒(HIV)感染或後天性免疫缺乏症候群(AIDS)定義疾病的參與者不符合條件。患有已知 HIV 感染且 CD4+ T 細胞(CD4+)計數≥350 個細胞/微升之參與者符合條件。

b) 除非病毒負荷低於定量水平，否則患有 B 型肝炎之參與者不符合條件。

c) 除非已完成治癒性抗病毒療法且病毒負荷低於定量水平，否則患有已知 C 型肝炎之參與者不符合條件。

d) 無需進行針對 HIV、2019 冠狀病毒疾病(COVID-19)、B 型肝炎或 C 型肝炎之篩選。

排除性先前或伴隨療法包括以下參與者：

- 已在疾病復發/惡化與研究篩選之間接受任何介入線之全身性療法。
- 已接受超過 1 線之用於晚期或轉移性疾病之療法。
- 已接受用 MBC 之化學療法進行之先前治療。
- 除指定方案以外，已接受用基於任何 CDK4 及 6 抑制劑之方案進行之先前治療。不准許在超過 1 種情形(例如輔助性且隨後轉移性)中使用由 CDK4 及 6 抑制劑進行之先前治療。
- 已接受用氟維司群、任何研究性 ER 引導之療法(包括 SERD 及非 SERD)、任何 PI3K 抑制劑、mTOR 抑制劑或 AKT 抑制劑進行之先前治療。
- 根據研究者之判斷，在此等療法經批准及可用之地區，具有適於使用 PARP 抑制劑之已知病原性生殖系突變。
- 在隨機分配前＜7 天，已啟用雙膦酸鹽或經批准之 RANK 配位體(RANK-L)靶向劑(例如，地舒單抗(denosumab))。
- 正在接受並行外源性生殖性激素療法(例如，避孕丸、激素替代療法或乙酸甲地孕酮)。最後一次給藥與隨機分配之間的適合的清除期取決於

研究者之醫學判斷(例如，應用 7 天或 5 倍半衰期清除規則)。備註：若所有其他非激素選項均被排除，則准許使用局部陰道雌激素療法。

- 已接受自體或異體幹細胞移植。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種治療先前以含有CDK4及6抑制劑之療法治療的患有荷爾蒙受體陽性(HR+)、人類表皮生長因子受體2陰性(HER2-)之晚期或轉移性乳癌之患者的方法，該方法包含投與CDK4及6抑制劑及氟維司群(fulvestrant)。

【請求項2】

如請求項1之方法，其中該含有CDK4及6抑制劑之先前療法包含阿貝西尼(abemaciclib)、帕博西尼(palbociclib)或瑞博西尼(ribociclib)。

【請求項3】

如請求項2之方法，其中該含有CDK4及6抑制劑之先前療法包含阿貝西尼。

【請求項4】

如請求項2之方法，其中該含有CDK4及6抑制劑之先前療法包含帕博西尼。

【請求項5】

如請求項2之方法，其中該含有CDK4及6抑制劑之先前療法包含瑞博西尼。

【請求項6】

如請求項1至5中任一項之方法，其中該含有CDK4及6抑制劑之先前療法為CDK4及6抑制劑與內分泌療法之組合，其係用於早期乳癌之輔助治療。

【請求項7】

如請求項6之方法，其中該先前輔助治療包含選自他莫昔芬

(tamoxifen)及芳香酶抑制劑之內分泌療法。

【請求項8】

如請求項6至7中任一項之方法，其中向具有高復發風險之患者投與該先前輔助治療。

【請求項9】

如請求項6至8中任一項之方法，其中向具有藉由FDA批准之測試所測定之Ki-67評分≥20%之患者投與該先前輔助治療。

【請求項10】

如請求項1至5中任一項之方法，其中該含有CDK4及6抑制劑之先前療法為CDK4及6抑制劑與內分泌療法之組合，其係用於晚期或轉移性乳癌之初始治療。

【請求項11】

如請求項10之方法，其中該含有CDK4及6抑制劑之先前療法係與芳香酶抑制劑組合投與。

【請求項12】

如請求項11之方法，其中先前與該含有CDK4及6抑制劑之療法組合投與之該芳香酶抑制劑包含來曲唑(letrozole)、阿那曲唑(anastrozole)或依西美坦(exemestane)。

【請求項13】

如請求項1至12中任一項之方法，其中該方法包含投與選自阿貝西尼、帕博西尼及瑞博西尼之CDK4及6抑制劑以及氟維司群。

【請求項14】

如請求項13之方法，其中該CDK4及6抑制劑為阿貝西尼。

【請求項15】

如請求項13之方法，其中該CDK4及6抑制劑為帕博西尼。

【請求項16】

如請求項13之方法，其中該CDK4及6抑制劑為瑞博西尼。

【請求項17】

如請求項14之方法，其包含在各28天週期之第1至28天以150 mg之經口劑量形式每天兩次投與阿貝西尼。

【請求項18】

如請求項17之方法，其中在第一個28天週期(第1週期)之第1天及第15天以及在第二及任何後續28天週期(第2週期及後續週期)之第1天以500 mg之肌內劑量形式投與氟維司群。

【請求項19】

一種治療先前以選自阿貝西尼、瑞博西尼及帕博西尼之含有CDK4及6抑制劑之療法治療的患有荷爾蒙受體陽性(HR+)、人類表皮生長因子受體2陰性(HER2-)之晚期或轉移性乳癌之患者的方法，該方法包含向該患者組合投與有效量之阿貝西尼及氟維司群，其中在各28天週期之第1至28天以150 mg之經口劑量形式每天兩次投與阿貝西尼，且其中在第一個28天週期之第1天及第15天以及在第二及任何後續28天週期之第1天以500 mg之肌內劑量形式投與氟維司群。

【請求項20】

如請求項1至19中任一項之方法，其中該投藥係持續一段足以提供無惡化存活之時間。

【請求項21】

如請求項1至20中任一項之方法，其中該患者為成年男性或停經前、圍停經或停經後成年女性。

【請求項22】

一種CDK4及6抑制劑，其係用於與氟維司群同時、分開或依序組合使用，以治療在含有CDK4及6抑制劑之先前療法之後患有荷爾蒙受體陽性(HR+)、人類表皮生長因子受體2陰性(HER2-)之晚期或轉移性乳癌之患者。

【請求項23】

如請求項22之供使用的CDK4及6抑制劑，其中該含有CDK4及6抑制劑之先前療法包含阿貝西尼、帕博西尼或瑞博西尼。

【請求項24】

如請求項23之供使用的CDK4及6抑制劑，其中該含有CDK4及6抑制劑之先前療法包含阿貝西尼。

【請求項25】

如請求項23之供使用的CDK4及6抑制劑，其中該含有CDK4及6抑制劑之先前療法包含帕博西尼。

【請求項26】

如請求項23之供使用的CDK4及6抑制劑，其中該含有CDK4及6抑制劑之先前療法包含瑞博西尼。

【請求項27】

如請求項22至26中任一項之供使用的CDK4及6抑制劑，其中該含有CDK4及6抑制劑之先前療法為CDK 4/6抑制劑與內分泌療法之組合，其係用於早期乳癌之輔助治療。

【請求項28】

如請求項27之供使用的CDK4及6抑制劑，其中該先前輔助治療包含選自他莫昔芬及芳香酶抑制劑之內分泌療法。

【請求項29】

如請求項27至28中任一項之供使用的CDK4及6抑制劑，其中向具有高復發風險之患者投與該先前輔助治療。

【請求項30】

如請求項27至29中任一項之供使用的CDK4及6抑制劑，其中向具有藉由FDA批准之測試所測定之Ki-67評分≥20%之患者投與該先前輔助治療。

【請求項31】

如請求項22至26中任一項之供使用的CDK4及6抑制劑，其中該含有CDK4及6抑制劑之先前療法為CDK4及6抑制劑與內分泌療法之組合，其係用於晚期或轉移性乳癌之初始治療。

【請求項32】

如請求項22至26中任一項之供使用的CDK4及6抑制劑，其中該含有CDK4及6抑制劑之先前療法為CDK4及6抑制劑與芳香酶抑制劑之組合，其係用於晚期或轉移性乳癌之初始治療。

【請求項33】

如請求項32之供使用的CDK4及6抑制劑，其中該芳香酶抑制劑係選自來曲唑、阿那曲唑或依西美坦。

【請求項34】

如請求項22至33中任一項之供使用的CDK4及6抑制劑，其中與氟維司群組合投與之該CDK4及6抑制劑係選自阿貝西尼、帕博西尼及瑞博西

尼。

【請求項35】

如請求項34之供使用的CDK4及6抑制劑，其中該CDK4及6抑制劑為阿貝西尼。

【請求項36】

如請求項34之供使用的CDK4及6抑制劑，其中該CDK4及6抑制劑為帕博西尼。

【請求項37】

如請求項34之供使用的CDK4及6抑制劑，其中該CDK4及6抑制劑為瑞博西尼。

【請求項38】

如請求項35之供使用的CDK4及6抑制劑，其包含在各28天週期之第1至28天以150 mg之經口劑量形式每天兩次投與阿貝西尼。

【請求項39】

如請求項38之供使用的CDK4及6抑制劑，其中在第一個28天週期(第1週期)之第1天及第15天以及在第二及任何後續28天週期(第2週期及後續週期)之第1天以500 mg之肌內劑量形式投與氟維司群。

【請求項40】

一種阿貝西尼，其係用於與氟維司群同時、分開或依序組合使用，其中在各28天週期之第1至28天以150 mg之經口劑量形式每天兩次投與阿貝西尼，且其中在第一個28天週期之第1天及第15天以及在第二及任何後續28天週期之第1天以500 mg之肌內劑量形式投與氟維司群，以治療患有荷爾蒙受體陽性(HR+)、人類表皮生長因子受體2陰性(HER2-)之晚期或轉移

性乳癌之患者，該患者在使用阿貝西尼與他莫昔芬或芳香酶抑制劑之組合的先前療法時或之後出現疾病復發。

【請求項41】

如請求項22至39中任一項之供使用的CDK4及6抑制劑或如請求項40之阿貝西尼，其中該投藥係持續一段足以提供無惡化存活之時間。

【請求項42】

如請求項22至41中任一項之供使用的CDK4及6抑制劑，其中該患者為成年男性或停經前、圍停經或停經後成年女性。

【請求項43】

一種CDK4及6抑制劑之用途，其係用於製造用以在含有CDK4及6抑制劑之先前療法之後治療患有荷爾蒙受體陽性(HR+)、人類表皮生長因子受體2陰性(HER2-)之晚期或轉移性乳癌之患者的藥劑，其中該藥劑係與氟維司群同時、分開或依序組合投與。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種CDK4及6抑制劑用於製造藥劑之用途，該藥劑係用於在以含有CDK4及6抑制劑之先前療法之後治療患有荷爾蒙受體陽性(HR+)、人類表皮生長因子受體2陰性(HER2-)之晚期或轉移性乳癌之患者，其中該藥劑係用於與氟維司群同時、分開或依序投與。

【請求項2】

如請求項1之用途，其中該含有CDK4及6抑制劑之先前療法包含阿貝西尼(abemaciclib)、帕博西尼(palbociclib)或瑞博西尼(ribociclib)。

【請求項3】

如請求項2之用途，其中該含有CDK4及6抑制劑之先前療法包含阿貝西尼。

【請求項4】

如請求項2之用途，其中該含有CDK4及6抑制劑之先前療法包含帕博西尼。

【請求項5】

如請求項2之用途，其中該含有CDK4及6抑制劑之先前療法包含瑞博西尼。

【請求項6】

如請求項1至5中任一項之用途，其中該含有CDK4及6抑制劑之先前療法為用於早期乳癌之輔助治療的CDK4/6抑制劑與內分泌療法之組合。

【請求項7】

如請求項6之用途，其中該輔助治療包含選自他莫昔芬(tamoxifen)及

芳香酶抑制劑之內分泌療法。

【請求項8】

如請求項6之用途，其中該輔助治療係向具有高復發風險之患者投藥。

【請求項9】

如請求項6之用途，其中該輔助治療係向具有藉由FDA批准之測試所測定之Ki-67評分≥20%之患者投藥。

【請求項10】

如請求項1至5中任一項之用途，其中該含有CDK4及6抑制劑之先前療法為用於晚期或轉移性乳癌之初始治療的CDK4/6抑制劑與內分泌療法之組合。

【請求項11】

如請求項1至5中任一項之用途，其中該含有CDK4及6抑制劑之先前療法為用於晚期或轉移性乳癌之初始治療CDK4/6抑制劑與與芳香酶抑制劑之組合。

【請求項12】

如請求項11之用途，其中該芳香酶抑制劑係選自來曲唑(letrozole)、阿那曲唑(anastrozole)及依西美坦(exemestane)。

【請求項13】

如請求項1至5中任一項之用途，其中該與氟維司群組合投與之CDK4及6抑制劑係選自阿貝西尼、帕博西尼及瑞博西尼。

【請求項14】

如請求項13之用途，其中該CDK4及6抑制劑為阿貝西尼。

【請求項15】

如請求項13之用途，其中該CDK4及6抑制劑為帕博西尼。

【請求項16】

如請求項13之用途，其中該CDK4及6抑制劑為瑞博西尼。

【請求項17】

如請求項14之用途，其中該治療包含在各28天週期之第1至28天以150 mg之經口劑量形式每天兩次投與阿貝西尼。

【請求項18】

如請求項14之用途，其中氟維司群係在第一個28天週期(第1週期)之第1天及第15天以及在第二及任何後續28天週期(第2週期及後續週期)之第1天以500 mg之肌內劑量形式投與。

【請求項19】

一種阿貝西尼用於製造藥劑之用途，該藥劑係用於在以含有CDK4及6抑制劑之先前療法之後治療患有荷爾蒙受體陽性(HR+)、人類表皮生長因子受體2陰性(HER2-)之晚期或轉移性乳癌之患者，其中阿貝西尼係以150 mg之口服劑量在各28天週期之第1至28天每天投與兩次，其中氟維司群係以500 mg之肌肉內劑量在第一個28天週期之第1天及第15天以及在第二及任何後續28天週期之第1天投與，且其中該含有CDK4及6抑制劑之先前療法係阿貝西尼與他莫昔芬或芳香酶抑制劑之組合。

【請求項20】

如請求項19之用途，其中該投藥係持續一段足以提供無惡化存活之時間。

【請求項21】

如請求項19或20之用途，其中該患者為成年男性或停經前、圍停經或停經後成年女性。