

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202491218** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2024.07.25

(22) Дата подачи заявки
2022.12.07

(51) Int. Cl. *A61K 31/519* (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/565 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) **ИНГИБИТОР CDK4 И 6 В КОМБИНАЦИИ С ФУЛВЕСТРАНТОМ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПОЛОЖИТЕЛЬНОГО ПО ГОРМОНАЛЬНОМУ РЕЦЕПТОРУ, ОТРИЦАТЕЛЬНОГО ПО РЕЦЕПТОРУ 2 ЭПИДЕРМАЛЬНОГО ФАКТОРА ЧЕЛОВЕКА РАСПРОСТРАНЕННОГО ИЛИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ПАЦИЕНТОВ, РАНЕЕ ПОЛУЧАВШИХ ЛЕЧЕНИЕ ИНГИБИТОРОМ CDK4 И 6**

(31) 63/288,179; 63/321,218

(32) 2021.12.10; 2022.03.18

(33) US

(86) PCT/US2022/052071

(87) WO 2023/107525 2023.06.15

(71) Заявитель:

ЭЛИ ЛИЛЛИ ЭНД КОМПАНИ (US)

(72) Изобретатель:

Литчфилд Лейси Морган, Морато
Гимараэс Клаудия (US)

(74) Представитель:

Гизатуллин Ш.Ф., Гизатуллина
Е.М., Угрюмов В.М., Строкова О.В.,
Джермакян Р.В., Костюшенкова М.Ю.
(RU)

(57) Описаны способы, применения и комбинации для лечения положительного по гормональному рецептору (HR+), отрицательного по рецептору 2 эпидермального фактора роста человека (HER2-) распространенного или метастатического рака молочной железы у пациентов, ранее получавших лечение ингибитором CDK4 и 6, способы, применения и комбинации, включающие введение ингибитора CDK4 и 6 в комбинации с фулвестрантом. Способы применения и комбинации могут включать ингибитор CDK4 и 6, такой как палбоциклиб, рибоциклиб или абемациклиб, с фулвестрантом.

A1

202491218

202491218

A1

**ИНГИБИТОР CDK4 И 6 В КОМБИНАЦИИ С ФУЛВЕСТРАНТОМ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ
ПОЛОЖИТЕЛЬНОГО ПО ГОРМОНАЛЬНОМУ РЕЦЕПТОРУ,
ОТРИЦАТЕЛЬНОГО ПО РЕЦЕПТОРУ 2 ЭПИДЕРМАЛЬНОГО ФАКТОРА
ЧЕЛОВЕКА РАСПРОСТРАНЕННОГО ИЛИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА
МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ПАЦИЕНТОВ, РАНЕЕ ПОЛУЧАВШИХ ЛЕЧЕНИЕ
ИНГИБИТОРОМ CDK4 И 6**

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0001] Описание относится к области лечения положительного по гормональному рецептору (HR+), отрицательного по рецептору 2 эпидермального фактора роста человека (HER2-) распространенного или метастатического рака молочной железы у пациентов, ранее получавших лечение ингибитором циклинзависимой киназы (CDK) 4 и 6.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002] Комбинированная терапия ингибиторами CDK4 и 6 с эндокринной терапией (ET) в качестве средства лечения первой линии местнораспространенного или метастатического положительного по гормональному рецептору (HR+), отрицательного по рецептору 2 эпидермального фактора роста человека (HER2-) рака молочной железы привела к значительному улучшению исходов заболевания (Finn et al. 2016; Tripathy et al. 2018; Johnston et al. 2019). Тем не менее эти терапевтические средства не приводят к выздоровлению, и у большинства пациентов с метастатическим раком молочной железы наблюдается прогрессирование заболевания. Совсем недавно абемациклиб продемонстрировал значительное улучшение выживаемость без признаков инвазивного заболевания (IDFS) и отдаленной безрецидивной выживаемости (DRFS) в условиях адъювантной терапии (Johnston et al. 2020) у пациентов с начальной стадией рака молочной железы с высоким риском рецидива. Поскольку частота применения ингибиторов CDK4 и 6 в ранних линиях терапии возрастает, существует потребность в дополнительных способах лечения пациентов, у которых наблюдается прогрессирование заболевания или рецидив во время или после терапии на основе CDK4 и 6.

ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0003] В одном аспекте в настоящем описании предложен способ лечения пациента с положительным по гормональному рецептору (HR+), отрицательным по рецептору 2 эпидермального фактора роста человека (HER2-) распространенным или метастатическим раком молочной железы, который ранее получал терапию, содержащую ингибитор CDK4 и 6, причем способ включает введение пациенту ингибитора CDK4 и 6 в комбинации с фулвестрантом. В некоторых дополнительных вариантах осуществления этого аспекта способ включает введение пациенту ингибитора CDK4 и 6, содержащего абемациклиб, палбоциклиб или рибоциклиб, в комбинации с фулвестрантом. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления способ включает введение пациенту абемациклиба в комбинации с фулвестрантом. В альтернативных вариантах осуществления способ включает введение пациенту палбоциклиба в комбинации с фулвестрантом. В других вариантах осуществления способ включает введение пациенту рибоциклиба в комбинации с фулвестрантом.

[0004] В некоторых вариантах осуществления этого аспекта пациент мог ранее получать терапию, содержащую ингибитор CDK4 и 6, в качестве монотерапии. В некоторых других вариантах осуществления пациент мог ранее получать терапию, содержащую ингибитор CDK4 и 6, в комбинации с дополнительной терапией. В некоторых дополнительных вариантах осуществления ранее применявшееся терапию, содержащую ингибитор CDK4 и 6, содержит абемациклиб, палбоциклиб или рибоциклиб. В дополнительных вариантах осуществления ранее применявшееся терапию, содержащую ингибитор CDK4 и 6, содержит абемациклиб. В некоторых дополнительных вариантах осуществления ранее применявшееся терапию, содержащую ингибитор CDK4 и 6, содержит палбоциклиб. В некоторых дополнительных вариантах осуществления ранее применявшееся терапию, содержащую ингибитор CDK4 и 6, содержит рибоциклиб.

[0005] В вариантах осуществления этого аспекта пациент мог ранее получать терапию, содержащую ингибитор CDK4 и 6, в комбинации с эндокринной терапией. В некоторых вариантах осуществления ранее применявшаяся эндокринная терапия включает тамоксифен. В некоторых вариантах осуществления ранее применявшаяся эндокринная терапия включает ингибитор ароматазы. В некоторых дополнительных вариантах осуществления ингибитор ароматазы содержит летрозол, анастрозол или эксеместан.

[0006] В дополнительных вариантах осуществления вышеуказанного аспекта и вариантов осуществления пациент мог получать комбинацию ингибитора CDK4 и 6 с эндокринной терапией в рамках лечения первой линии (или начального лечения) HR+, HER2- распространенного или метастатического рака молочной железы. В некоторых вариантах осуществления лечение первой линии включает эндокринную терапию, выбранную из тамоксифена и ингибитора ароматазы. В некоторых вариантах осуществления лечение первой линии включает рибоциклиб в качестве ингибитора CDK4 и 6. В некоторых вариантах осуществления лечение первой линии включает палбоциклиб в качестве ингибитора CDK4 и 6. В некоторых вариантах осуществления лечение первой линии включает абемациклиб в качестве ингибитора CDK 4 и 6.

[0007] В дополнительных вариантах осуществления вышеуказанного аспекта и вариантов осуществления пациент мог ранее получать терапию, содержащую ингибитор CDK4 и 6, в качестве монотерапии. В некоторых других вариантах осуществления пациент мог ранее получать терапию, содержащую ингибитор CDK4 и 6, в комбинации с дополнительной терапией. В некоторых дополнительных вариантах осуществления ранее применявшееся терапию, содержащую ингибитор CDK4 и 6, содержит абемациклиб, палбоциклиб или рибоциклиб.

[0008] В дополнительных вариантах осуществления ранее применявшееся терапию, содержащую ингибитор CDK4 и 6, содержит абемациклиб. В некоторых дополнительных вариантах осуществления ранее применявшееся терапию, содержащую ингибитор CDK4 и 6, содержит палбоциклиб. В некоторых дополнительных вариантах осуществления ранее применявшееся терапию, содержащую ингибитор CDK4 и 6, содержит рибоциклиб.

[0009] В некоторых дополнительных вариантах осуществления способ лечения включает пациента с распространенным или метастатическим раком молочной железы, который ранее получал терапию ингибитором CDK4 и 6, включающую абемациклиб. В таких дополнительных вариантах осуществления могла быть пройдена предшествующая терапия, включающая абемациклиб: (i) в комбинации с эндокринной терапией (например, тамоксифеном или ингибитором ароматазы) для адъювантного лечения взрослого пациента с начальной стадией HR+, HER2- рака молочной железы с метастазами в лимфатические узлы, высоким риском рецидива и показателем Ki-67 $\geq 20\%$, как определено одобренным Управлением по надзору за качеством пищевых продуктов и

лекарственных средств (FDA) тестом; (ii) в комбинации с ингибитором ароматазы в качестве начальной эндокринной терапии для лечения женщин в период постменопаузы с HR+, HER2- распространенным или метастатическим раком молочной железы; (iii) в комбинации с фулвестрантом для лечения женщин с HR+, HER2- распространенным или метастатическим раком молочной железы; или (iv) в качестве монотерапии для лечения взрослых пациентов с HR+, HER2- распространенным или метастатическим раком молочной железы с прогрессированием заболевания после эндокринной терапии.

[0010] В некоторых дополнительных вариантах осуществления способ лечения включает пациента с распространенным или метастатическим раком молочной железы, который ранее получал терапию ингибитором CDK4 и 6, содержащим палбоциклиб. В таких дополнительных вариантах осуществления могла быть пройдена предшествующая терапия, включающая палбоциклиб: (i) в комбинации с ингибитором ароматазы в качестве начальной эндокринной терапии для лечения женщин в период постменопаузы с HR+, HER2- распространенным или метастатическим раком молочной железы; или (ii) в комбинации с фулвестрантом для лечения женщин с HR+, HER2- распространенным или метастатическим раком молочной железы после эндокринной терапии.

[0011] В некоторых дополнительных вариантах осуществления способ лечения включает пациента с распространенным или метастатическим раком молочной железы, который ранее получал терапию ингибитором CDK4 и 6, содержащим рибоциклиб. В таких дополнительных вариантах осуществления могла быть пройдена предшествующая терапия, включающая рибоциклиб: (i) в комбинации с ингибитором ароматазы в качестве начальной эндокринной терапии для лечения женщин в период пре/перименопаузы или постменопаузы с HR+, HER2- распространенным или метастатическим раком молочной железы; или (ii) в комбинации с фулвестрантом для лечения женщин в период постменопаузы с HR+, HER2- распространенным или метастатическим раком молочной железы в качестве начальной эндокринной терапии или после прогрессирования заболевания при эндокринной терапии.

[0012] В некоторых дополнительных вариантах осуществления способ в соответствии с любым из вышеуказанных аспектов и вариантов осуществления включает введение 150 мг абемациклиба в дозе для приема внутрь два раза в день в 1–28-й день каждого 28-дневного цикла. В дополнительных вариантах осуществления вышеуказанный способ включает

введение 500 мг фулвестранта в дозе для внутримышечного введения в 1-й и 15-й день первого 28-дневного цикла (цикла 1) и в 1-й день второго и любого последующего 28-дневного цикла (цикла 2 и последующих циклов).

[0013] В еще одном аспекте в настоящем описании предложен способ лечения пациента с положительным по гормональному рецептору (HR+), отрицательным по рецептору 2 эпидермального фактора роста человека (HER2-) распространенным или метастатическим раком молочной железы, ранее получавшего терапию, содержащую ингибитор CDK4 и 6, выбранный из абемациклиба, рибоциклиба и палбоциклиба, причем способ включает введение пациенту эффективного количества абемациклиба в комбинации с фулвестрантом, при этом абемациклиб вводят два раза в день в дозе 150 мг для приема внутрь в 1–28-й день каждого 28-дневного цикла, а фулвестрант вводят в дозе 500 мг в дозе для внутримышечного введения в 1-й и 15-й день первого 28-дневного цикла и в 1-й день второго и любого последующего 28-дневного цикла.

[0014] В любом из вышеуказанных аспектов и вариантов осуществления способ может включать введение ингибитора CDK4 и 6 в одновременной, отдельной или последовательной комбинации с фулвестрантом.

[0015] В любом из вышеуказанных аспектов и вариантов осуществления способ можно применять в течение времени, достаточного для обеспечения выживаемости пациента без прогрессирования.

[0016] В любом из вышеуказанных аспектов и вариантов осуществления пациент представляет собой человека. В дополнительных вариантах осуществления пациент может представлять собой взрослого мужчину или взрослую женщину в период менопаузы, перименопаузы или постменопаузы.

[0017] В еще одном аспекте в настоящем описании предложен ингибитор CDK4 и 6 для применения в одновременной, отдельной или последовательной комбинации с фулвестрантом при лечении пациента с положительным по гормональному рецептору (HR+), отрицательным по рецептору 2 эпидермального фактора роста человека (HER2-) распространенным или метастатическим раком молочной железы, причем пациент получал предшествующую терапию, включающую ингибитор CDK4 и 6.

[0018] В еще одном аспекте в настоящем описании предложена комбинация, содержащая терапевтически эффективное количество ингибитора CDK4 и 6 и

фулвестранта, для одновременного, отдельного или последовательного применения при лечении пациента с HR+, HER2- распространенным или метастатическим раком молочной железы с прогрессированием заболевания во время или после предшествующей терапии ингибитором CDK4 и 6 в течение времени, достаточного для обеспечения выживаемости без прогрессирования.

[0019] В еще одном аспекте в настоящем описании предложен ингибитор CDK4 и 6 для одновременного, отдельного или последовательного применения в комбинации с фулвестрантом для лечения пациента с HR+, HER2- распространенным или метастатическим раком молочной железы с прогрессированием заболевания во время или после предшествующей терапии ингибитором CDK4 и 6.

[0020] В другом аспекте в настоящем описании предложено применение ингибитора CDK4 и 6 при изготовлении лекарственного средства для лечения пациента с HR+, HER2- распространенным или метастатическим раком молочной железы, который ранее получал терапию ингибитором CDK4 и 6, причем лекарственное средство следует вводить в одновременной, отдельной или последовательной комбинации с фулвестрантом. В некоторых вариантах осуществления у пациента наблюдалось прогрессирование заболевания при предшествующей терапии ингибиторами CDK4 и 6.

[0021] В другом аспекте в настоящем описании предложено применение ингибитора CDK4 и 6 при изготовлении лекарственного средства для лечения пациента с HR+, HER2- распространенным или метастатическим раком молочной железы с рецидивом заболевания во время или после предшествующей терапии комбинацией ингибитором CDK4 и 6 с эндокринной терапией для адъювантного лечения ранних стадий рака молочной железы, причем лекарственное средство следует вводить в одновременной, отдельной или последовательной комбинации с фулвестрантом.

[0022] Эти аспекты, а также другие аспекты и варианты осуществления будут очевидны в свете нижеследующего описания.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[0023] В настоящем документе описаны способы, применения и композиции для лечения пациента с положительным по гормональному рецептору (HR+), отрицательным по рецептору 2 эпидермального фактора роста человека (HER2-) распространенным или

метастатическим раком молочной железы, который ранее получал терапию, содержащую ингибиторы CDK4 и 6, включающую введение пациенту ингибитора CDK4 и 6 в комбинации с фулвестрантом. Несмотря на значительный интерес и возросшую частоту применения вариантов терапии, которые включают ингибитор CDK4 и 6, при лечении рака молочной железы, не существует клинических доказательств, которые служили бы руководством для стандартной терапии пациентов с рецидивирующим или прогрессирующим метастатическим заболеванием, которое возникает во время или после введенной терапии, содержащей CDK4 и 6. Например, клинические руководства ESMO 2020 года и NCCN 2021 года поддерживают применение вариантов, которые включают (i) только эндокринную терапию (например, ингибиторы ароматазы (AI), селективные модуляторы или разрушители рецепторов эстрогена (SERM или SERD)); (ii) эндокринную терапию в комбинации с блокадой пути PI3K (например, эверолимусом или алпелисибом, если обнаружена предусматривающая эти меры мутация *PIK3CA*); (iii) цитотоксическую терапию; и (iv) участие в клинических исследованиях. Таким образом, существует очень мало данных, которые служат для выявления и определения терапии, которая может быть наилучшей для пациентов с HR+, HER2- распространенным или метастатическим раком молочной железы после адъювантной терапии или терапии первой линии, содержащей ингибитор CDK4 и 6, либо в виде монотерапии, либо в комбинации с эндокринной терапией (ET). Существует неудовлетворенная потребность в улучшении исхода для таких пациентов.

[0024] В общем аспекте описание относится к способу лечения пациента с положительным по гормональному рецептору (HR+), отрицательным по рецептору 2 эпидермального фактора роста человека (HER2-) распространенным или метастатическим раком молочной железы, который ранее получал терапию, содержащую ингибитор CDK4 и 6, включающему введение ингибитора CDK4 и 6 в комбинации с фулвестрантом.

[0025] Способы терапии и способы лечения пациента в соответствии с различными аспектами и вариантами осуществления описания включают пациента, который получал предшествующую терапию, содержащую ингибитор CDK4 и 6. Термины «ранее получал терапию» или «предшествующая терапия» ингибитором CDK4 и 6 в соответствии с аспектами и вариантами осуществления, описанными в настоящем документе, охватывают любое предшествующее введение терапии для лечения HR+, HER2- рака

молочной железы (например, рака молочной железы на ранней стадии, распространенного или метастатического рака молочной железы), содержащей ингибитор CDK4 и 6. В некоторых вариантах осуществления предшествующая терапия, содержащая ингибиторы CDK4 и 6, включает лечение ранней стадии HR+, HER2- рака молочной железы. В некоторых вариантах осуществления предшествующее лечение ингибитором CDK4 и 6 ранней стадии HR+, HER2- рака молочной железы включает адъювантное лечение, включающее введение пациенту ингибитора CDK4 и 6 необязательно в комбинации с эндокринной терапией. В некоторых дополнительных вариантах осуществления предшествующее адъювантное лечение вводят пациенту с ранней стадией рака молочной железы с метастазами в лимфатические узлы с высоким риском рецидива. В некоторых дополнительных вариантах осуществления предшествующее адъювантное лечение вводят пациенту с ранней стадией рака молочной железы с показателем Ki-67, составляющим по меньшей мере 20% или более, как определено одобренным FDA тестом. В некоторых дополнительных вариантах осуществления предшествующее адъювантное лечение вводят пациенту с ранней стадией рака молочной железы с метастазами в лимфатические узлы с высоким риском рецидива, как определено по четырем или более положительным подмышечным лимфатическим узлам (≥ 4 pALN) или по одному – трем положительным подмышечным лимфатическим узлам (1–3 pALN) и с опухолью 3-й степени и/или размером опухоли ≥ 5 см. В некоторых дополнительных вариантах осуществления предшествующее адъювантное лечение вводят пациенту с ранней стадией рака молочной железы с высоким риском рецидива, как определено по одному – трем положительным подмышечным лимфатическим узлам (1–3 pALN), Ki-67 $\geq 20\%$ и без опухоли 3-й степени и размером опухоли не ≥ 5 см.

[0026] В некоторых вариантах осуществления предшествующая терапия, содержащая ингибитор CDK4 и 6, включает начальное лечение или лечение первой линии распространенного или метастатического HR+, HER2- рака молочной железы. В некоторых вариантах осуществления начальное лечение или лечение первой линии распространенного или метастатического HR+, HER2- рака молочной железы включает введение пациенту ингибитора CDK4 и 6 необязательно в комбинации с эндокринной терапией. В некоторых дополнительных вариантах осуществления вводимое лечение первой линии представляет собой палбоциклиб в комбинации с эндокринной терапией. В

некоторых дополнительных вариантах осуществления вводимое лечение первой линии представляет собой рибоциклиб в комбинации с эндокринной терапией. В некоторых дополнительных вариантах осуществления вводимое лечение первой линии представляет собой абемациклиб в комбинации с эндокринной терапией.

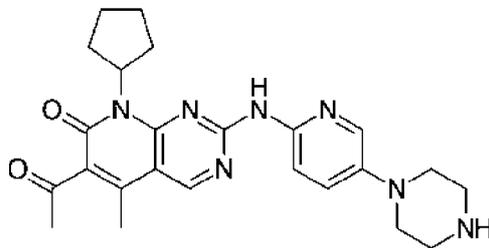
[0027] В некоторых предпочтительных вариантах осуществления предшествующая терапия, содержащая ингибитор CDK4 и 6, может представлять собой неполный курс терапии. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления предшествующая терапия, содержащая ингибитор CDK4 и 6, может представлять собой неполный курс терапии, при котором происходит прогрессирование заболевания во время лечения распространенного или метастатического рака молочной железы. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления предшествующая терапия, содержащая ингибитор CDK4 и 6, может представлять собой неполный курс терапии, при котором заболевание рецидивирует в ходе адъювантного лечения ранней стадии рака молочной железы. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления предшествующая терапия, содержащая ингибитор CDK4 и 6, может представлять собой полный курс терапии. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления предшествующая терапия, содержащая ингибитор CDK4 и 6, может представлять собой полный курс терапии, при котором заболевание рецидивирует после адъювантного лечения ранней стадии рака молочной железы. В некоторых вариантах осуществления предшествующую терапию, содержащую ингибитор CDK4 и 6, приостанавливают на период времени, достаточный для обеспечения клиренса предшествующей терапии из организма пациента (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 10, 14, 21 день или более), перед последующим введением ингибитора CDK4 и 6 в соответствии с описанием.

[0028] Используемый в настоящем документе термин «терапия, содержащая ингибитор CDK4 и 6» относится к лечению или терапевтическому вмешательству, которое включает введение ингибитора CDK4 и 6 пациенту. В некоторых вариантах осуществления терапия, содержащая ингибитор CDK4 и 6, может включать введение ингибитора CDK4 и 6 в качестве монотерапии. В некоторых альтернативных вариантах осуществления терапия, содержащая ингибитор CDK4 и 6, может включать введение ингибитора CDK4 и 6 в комбинации с одним или более другими активными агентами. В некоторых

дополнительных вариантах осуществления содержащая ингибитор CDK4 и 6 терапия включает ингибитор CDK4 и 6 в комбинации с эндокринной терапией.

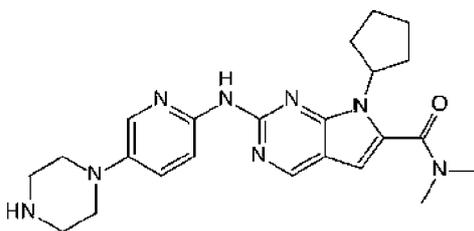
[0029] Термин «ингибитор CDK4 и 6» или альтернативно «ингибитор CDK4/6» относится к молекулам, которые ингибируют активность белковых комплексов циклинов типа D (например, циклина D3) и циклинзависимых киназ (CDK4 и 6) (например, комплексов циклин D : CDK4 и 6) и обычно их функция состоит в блокировании перехода из фазы G1 в фазу S клеточного цикла посредством ингибирования киназной активности. В некоторых вариантах осуществления описания ингибитор CDK4 и 6 представляет собой палбоциклиб, рибоциклиб или абемациклиб.

[0030] Палбоциклиб, [6-ацетил-8-циклопентил-5-метил-2-{{5-(пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил}амино}пиридо[2,3,-d]пиримидин-7(8H)-он], показан для лечения HR+, HER2-распространенного или метастатического рака молочной железы (i) в комбинации с ингибитором ароматазы в качестве начальной эндокринной терапии у женщин в период постменопаузы или у мужчин или (ii) в комбинации с фулвестрантом у пациентов с прогрессированием заболевания после эндокринной терапии. Он имеет следующую химическую структуру:



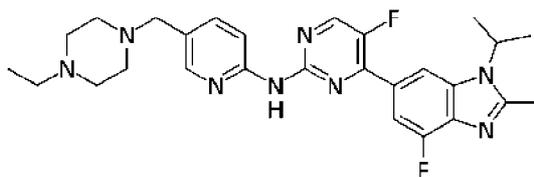
[0031] Палбоциклиб принимают перорально и выпускают в виде капсул (125 мг, 100 мг и 75 мг) с рекомендуемой начальной дозой 125 мг один раз в день в течение 21 дня с последующим 7-дневным прекращением лечения. Палбоциклиб может быть получен в виде свободного основания или в виде фармацевтически приемлемых солей, включая моно- и дикислотные аддитивные соли, такие как, например, моно-изетионатная соль, полиморфные формы изетионатной соли или гидрохлоридная соль (см., например, WO 2003/062236, WO 2005/005426, WO 2008/032157, патенты США № 6,936,612; 7,208,489; 7,345,171; 7,456,168; 7,781,583; и 7,863,278). Палбоциклиб в форме свободного основания может быть безводным или может содержать различные количества воды или одного или более растворителей. (См., например, патент США № 10,723,730).

[0032] Рибоциклиб, [7-циклопентил-*N,N*-диметил-2- {[5-(пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил]амино}-7H-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-6-карбоксамид], показан для лечения HR+, HER2- распространенного или метастатического рака молочной железы (i) в комбинации с ингибитором ароматазы в качестве начальной эндокринной терапии у женщин в период пременопаузы или постменопаузы или (ii) в комбинации с фулвестрантом у женщин в период постменопаузы в качестве начальной эндокринной терапии или после прогрессирования заболевания при эндокринной терапии. Он имеет следующую химическую структуру:



[0033] Рибоциклиб принимают перорально и выпускают в виде таблеток (200 мг, что эквивалентно 254,40 мг рибоциклиба сукцината) с рекомендуемой начальной дозой 600 мг (3 таблетки по 200 мг), принимаемой один раз в день в течение 21 дня с последующим 7-дневным прекращением лечения. Рибоциклиб может быть получен в виде свободного основания или в виде фармацевтически приемлемых солей, в том числе в виде рибоциклиба сукцината (см., например, патенты США № 9,868,739; 9,193,732).

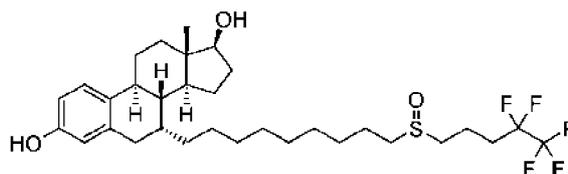
[0034] Абемациклиб (LY2835219), [5-(4-этилпиперазин-1-илметил)-пиридин-2-ил]-[5-фтор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-3H-бензоимидазол-5-ил)-пиримидин-2-ил]-амин, его солевые формы, включая гидрохлоридные и мезилатные соли, и способы получения и применения соединения, в том числе для лечения рака, в частности рака молочной железы, описаны в WO2010/075074. Способы применения абемациклиба в комбинации с эндокринной терапией для адъювантного лечения взрослых пациентов с диагнозом ранняя стадия HR+, HER2- рака молочной железы с метастазами в лимфатические узлы с высоким риском рецидива и показателем Ki-67 $\geq 20\%$ описаны в WO2018/204138. Абемациклиб имеет следующую структуру:



[0035] Абемациклиб одобрен для лечения по нескольким показаниям, касающимся рака молочной железы, в том числе (i) в комбинации с эндокринной терапией (тамоксифен или ингибитор ароматазы) для адъювантного лечения взрослых пациентов с ранней стадией HR+, HER2- рака молочной железы с метастазами в лимфатические узлы с высоким риском рецидива и показателем Ki-67 $\geq 20\%$, как определено одобренным FDA тестом; (ii) в комбинации с ингибитором ароматазы в качестве начальной эндокринной терапии для лечения женщин в период постменопаузы и мужчин с HR+, HER2- распространенным или метастатическим раком молочной железы; (iii) в комбинации с фулвестрантом для лечения взрослых пациентов с HR+, HER2- распространенным или метастатическим раком молочной железы с прогрессированием заболевания после эндокринной терапии; и (iv) в качестве монотерапии для лечения взрослых пациентов с HR+, HER2- распространенным или метастатическим раком молочной железы с прогрессированием заболевания после эндокринной терапии и предшествующей химиотерапии в ситуации метастазирования.

[0036] В аспектах и вариантах осуществления, включающих абемациклиб, можно применять следующие дозы в соответствии со способами и применениями, описанными в настоящем документе. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления абемациклиб или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе от 50 мг до 200 мг два раза в день. Также предпочтительно абемациклиб или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе от 100 мг до 150 мг два раза в день. Более предпочтительно абемациклиб или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе 200 мг два раза в день. Более предпочтительно абемациклиб или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе 150 мг два раза в день в 28-дневном цикле. Более предпочтительно абемациклиб или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе 100 мг два раза в день в 28-дневном цикле. Более предпочтительно абемациклиб или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе 50 мг два раза в день в 28-дневном цикле. Абемациклиб предпочтительно вводят перорально. Абемациклиб предпочтительно вводят в виде капсулы. Также предпочтительно абемациклиб вводят в виде таблетки.

[0037] Фулвестрант показан для лечения распространенного или метастатического рака молочной железы и его готовят в виде инъекционного (для внутривенного (в/в) или внутримышечного (в/м) введения) препарата, имеющего химическую структуру:



[0038] Предпочтительно фулвестрант вводят, как описано в утвержденной инструкции по применению, например в дозе 500 мг один раз в месяц, с дополнительной однократной нагрузочной дозой 500 мг на 15-й день первого цикла введения дозы. Более предпочтительно фулвестрант вводят в виде 500 мг внутримышечной дозы в 1-й и 15-й день первого 28-дневного цикла и в 1-й день второго и любых последующих 28-дневных циклов.

[0039] В соответствии с аспектами и вариантами осуществления, описанными в настоящем документе, способы и применения назначают пациенту, который ранее получал терапию, содержащую ингибитор CDK4 и 6. В некоторых вариантах осуществления предшествующая терапия, содержащая ингибитор CDK4 и 6, дается в комбинации с эндокринной терапией, такой как, например, один или более видов эндокринной терапии, которые могут быть показаны для лечения распространенного или метастатического рака молочной железы абемациклибом, рибоциклибом или палбоциклибом. Используемый в настоящем документе термин «эндокринная терапия» включает тамоксифен или его фармацевтически приемлемую соль, анастрозол, летрозол или эксеместан. В некоторых вариантах осуществления эндокринная терапия может включать фулвестрант.

[0040] В таких вариантах осуществления эндокринную терапию предварительно вводят в соответствии с инструкциями и указаниями в утвержденной инструкции по применению для конкретной эндокринной терапии. Например, тамоксифен или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить в дозе 20–40 мг/день. Для доз более 20 мг дозу следует вводить в виде разделенной дозы, утром и вечером. Дозы предпочтительно вводят перорально. Например, анастрозол можно вводить в дозе 1 мг/день. Дозы предпочтительно вводят перорально. Например, летрозол можно вводить в дозе 2,5 мг/день. Дозы предпочтительно вводят перорально. Например, эксеместан можно вводить в дозе 25 мг/день. Дозы предпочтительно вводят перорально.

[0041] Таким образом, ранее вводимая терапия CDK4 и 6 может быть введена, как описано в утвержденной инструкции по применению для конкретного ингибитора CDK4 и 6, и в комбинации с эндокринной терапией в соответствии с утвержденной инструкцией по применению для конкретной эндокринной терапии.

[0042] По существу и как будет понятно специалисту в данной области, ингибитор CDK4 и 6 в соответствии с аспектами и вариантами осуществления описания может быть получен и введен в виде соединения-ингибитора или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления изобретения абемациклиб может быть получен и/или введен в виде свободного основания. В некоторых других вариантах осуществления абемациклиб может быть получен и/или введен в виде фармацевтически приемлемой соли, такой как, например, гидрохлоридная или мезилатная соль. В некоторых вариантах осуществления изобретения рибоциклиб может быть получен и/или введен в виде свободного основания. В некоторых других вариантах осуществления рибоциклиб может быть получен и/или введен в виде фармацевтически приемлемой соли, такой как, например, рибоциклиба сукцинат. В некоторых вариантах осуществления палбоциклиб может быть получен и/или введен в виде свободного основания. В некоторых других вариантах осуществления палбоциклиб может быть получен и/или введен в виде фармацевтически приемлемой соли, такой как, например, изетионат или гидрохлоридная соль. В дополнение к получению некоторых фармацевтически приемлемых солей ингибиторов CDK4 и 6, упомянутых в настоящем документе, получение фармацевтически приемлемых солей по существу хорошо известно. См., например, Gould, P. L., "Salt selection for basic drugs," *International Journal of Pharmaceutics*, 33: 201-217 (1986); Bastin, R. J., et al. "Salt Selection and Optimization Procedures for Pharmaceutical New Chemical Entities," *Organic Process Research and Development*, 4: 427-435 (2000); и Berge, S. M., et al., "Pharmaceutical Salts," *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 66: 1-19, (1977).

[0043] Используемый в настоящем документе термин «пациент» относится к человеку. В конкретных вариантах осуществления изобретения пациент может быть взрослым мужчиной или взрослой женщиной в период пременопаузы, перименопаузы или постменопаузы, у которых диагностирован HR+, HER2- распространенный или метастатический рак молочной железы. В дополнительных вариантах осуществления

пациент имеет HR+, HER2- распространенный или метастатический рак молочной железы и ранее получал терапию, содержащую ингибитор CDK4 и 6, в соответствии с настоящим описанием.

[0044] Используемые в настоящем документе термины «рак» и «раковый» означают или описывают физиологическое состояние пациентов, которое обычно характеризуется нерегулируемой клеточной пролиферацией.

[0045] Используемый в настоящем документе термин «эффективное количество» относится к количеству или дозе ингибитора CDK4 и 6 (такого как, например, абемациклиб, палбоциклиб или рибоциклиб) и количеству или дозе фулвестранта, которые обеспечивают эффективный ответ у пациента при лечении.

[0046] Используемый в настоящем документе термин «эффективный ответ» пациента или «чувствительность» пациента к лечению комбинацией агентов относится к клиническому или терапевтическому благоприятному эффекту, оказываемому на пациента при введении ингибитора CDK4 и 6 (такого как, например, абемациклиб, палбоциклиб или рибоциклиб) или его фармацевтически приемлемой соли и фулвестранта. Например, эффективный ответ может включать, без ограничений, любое одно или более из выживаемости без прогрессирования (PFS) (например, на основе оценки исследователя или слепого независимого обзора (BICR)), общей выживаемости (OS), частоты объективных ответов (ORR), частоты клинической эффективности (CBR), частоты контроля заболевания (DCR), продолжительности ответа (DoR), безопасности, сообщаемых пациентом результатов (PRO), фармакокинетики (ФК) или наилучшего общего ответа (BOR), который может включать полный ответ (CR), частичный ответ (PR) или стабильное заболевание (SD). Соответственно, эффективный ответ не ограничивается лечением, устранением или облегчением заболевания или клинических симптомов, связанных с заболеванием.

[0047] Используемый в настоящем документе термин «в комбинации с» относится к введению ингибитора CDK4 и 6 (например, абемациклиба) или его фармацевтически приемлемой соли и эндокринной терапии (например, фулвестранта) одновременно или последовательно в любом порядке, например с повторяющимися интервалами, как во время стандартного курса лечения в течение одного цикла или более чем одного цикла,

так что один агент можно вводить до, одновременно или после введения другого агента или любой их комбинации.

[0048] Используемый в настоящем документе термин «ранняя стадия» означает рак, который может распространиться на близлежащие лимфатические узлы, но не на отдаленные части тела. В различных вариантах осуществления способов и применений, описанных в настоящем документе, лечение рака молочной железы на ранней стадии может называться «адьювантным лечением».

[0049] Используемый в настоящем документе термин «распространенный» или «метастатический» означает рак, который распространился на одну или более частей тела, которые не были участком исходной раковой ткани. В различных вариантах осуществления способов и применений, описанных в настоящем документе, первое лечение распространенного или метастатического рака молочной железы с помощью терапии ингибитором CDK4 и 6 может называться «начальным лечением» или «лечением первой линии».

[0050] При использовании в настоящем документе термин «лечить» или «лечение» означает введение лекарственного средства или лекарственных средств пациенту. Эти термины также могут быть использованы в связи с уменьшением, ингибированием, снижением, остановкой или облегчением заболевания или с задержкой биологического проявления прогрессирования заболевания.

[0051] Используемый в настоящем документе термин «адьювантное лечение» означает введение лекарственного средства или лекарственных средств пациенту после хирургической резекции одной или более раковых опухолей, при которой у пациента удаляют все, относящееся к обнаруживаемому и пригодному для резекции заболеванию (например, рак), но где сохраняется статистический риск рецидива из-за скрытого заболевания, с целью уменьшения вероятности или тяжести повторного возникновения заболевания или для задержки биологического проявления повторного возникновения заболевания.

[0052] «Антиген Ki67» или просто «Ki67» (также известный как антиген, идентифицированный моноклональным антителом Ki-67) означает ядерный белок, кодируемый геном MKI67, который экспрессируется во всех фазах клеточного цикла, кроме фазы G₀, и отмечен как независимый прогностический фактор при ранней стадии

рака молочной железы (Dowsett et al. 2011). При HR+ раке молочной железы было показано, что у пациентов с высокими уровнями Ki67 (например, пороговым значением Ki67 в диапазоне от 20% до 29%) наблюдается более высокая частота рецидивов заболевания при получении адъювантной эндокринной терапии после операции.

[0053] Далее приводятся дополнительные нумерованные аспекты изобретения.

1. Применение ингибитора CDK4 и 6 при изготовлении лекарственного средства для лечения пациента с положительным по гормональному рецептору (HR+), отрицательным по рецептору 2 эпидермального фактора роста человека (HER2-) распространенным или метастатическим раком молочной железы после предшествующей терапии, содержащей ингибитор CDK4 и 6, причем лекарственное средство следует вводить в одновременной, раздельной или последовательной комбинации с фулвестрантом.

2. Применение по аспекту 1, в котором предшествующая терапия, содержащая ингибитор CDK4 и 6, включала абемациклиб, палбоциклиб или рибоциклиб.

3. Применение по аспекту 2, в котором предшествующая терапия, содержащая ингибитор CDK4 и 6, включала абемациклиб.

4. Применение по аспекту 2, в котором предшествующая терапия, содержащая ингибитор CDK4 и 6, включала палбоциклиб.

5. Применение по аспекту 2, в котором предшествующая терапия, содержащая ингибитор CDK4 и 6, включала рибоциклиб.

6. Применение по любому из аспектов 1–5, в котором предшествующая терапия, содержащая ингибитор CDK4 и 6, представляла собой комбинацию ингибитора CDK 4/6 с эндокринной терапией для адъювантного лечения ранней стадии рака молочной железы.

7. Применение в соответствии с аспектом 6, в котором предшествующее адъювантное лечение включало эндокринную терапию, выбранную из тамоксифена и ингибитора ароматазы.

8. Применение по любому из аспектов 6–7, в котором предшествующее адъювантное лечение вводили пациенту с высоким риском рецидива.

9. Применение в соответствии с любым из аспектов 6–8, в котором предшествующее адъювантное лечение вводили пациенту с показателем Ki-67 $\geq 20\%$, как определено одобренным FDA тестом.

10. Применение по любому из аспектов 1–5, в котором предшествующая терапия, содержащая ингибиторы CDK4 и 6, представляла собой комбинацию ингибитора CDK 4/6 с эндокринной терапией для начального лечения распространенного или метастатического рака молочной железы.

11. Применение по любому из аспектов 1–5, в котором предшествующая терапия, содержащая ингибиторы CDK4 и 6, представляла собой комбинацию ингибитора CDK 4/6 с ингибитором ароматазы для начального лечения распространенного или метастатического рака молочной железы.

12. Применение по аспекту 11, в котором ингибитор ароматазы выбран из летрозола, анастрозола или эксеместана.

13. Применение по любому из аспектов 1–12, в котором ингибитор CDK4 и 6, вводимый в комбинации с фулвестрантом, выбран из абемациклиба, палбоциклиба и рибоциклиба.

14. Применение по аспекту 13, в котором ингибитор CDK4 и 6 представляет собой абемациклиб.

15. Применение по аспекту 13, в котором ингибитор CDK4 и 6 представляет собой палбоциклиб.

16. Применение по аспекту 13, в котором ингибитор CDK4 и 6 представляет собой рибоциклиб.

17. Применение по аспекту 14, включающее введение 150 мг абемациклиба в дозе для приема внутрь два раза в день в дни 1–28 каждого 28-дневного цикла.

18. Применение по аспекту 14 или 17, в котором фулвестрант вводят в виде 500 мг дозы для внутримышечного введения в 1-й и 15-й день первого 28-дневного цикла (цикл 1) и в 1-й день второго и любого последующего 28-дневного цикла (цикл 2 и последующие циклы).

19. Применение абемациклиба при изготовлении лекарственного средства для лечения пациента с положительным по гормональному рецептору (HR+), отрицательным по рецептору 2 эпидермального фактора роста человека (HER2-) распространенным или метастатическим раком молочной железы после предшествующей терапии, содержащей ингибитор CDK4 и 6, в котором абемациклиб вводят два раза в день в виде 150 мг дозы для приема внутрь в дни 1–28 каждого 28-дневного цикла, причем фулвестрант вводят в

виде 500 мг дозы для внутримышечного введения в 1-й и 15-й день первого 28-дневного цикла и в 1-й день второго и любого последующего 28-дневного цикла, и при этом предшествующая терапия, содержащая ингибитор CDK4 и 6, представляет собой комбинацию абемациклиба и тамоксифена или ингибитора ароматазы.

20. Применение в соответствии с любым из аспектов 1–19, в котором введение осуществляют в течение времени, достаточного для обеспечения выживаемости без прогрессирования.

21. Применение по любому из аспектов 1–20, в котором пациент представляет собой взрослого мужчину или взрослую женщину в период пременопаузы, перименопаузы или постменопаузы.

[0054] Следующие примеры служат только для иллюстрации различных аспектов и вариантов осуществления изобретения и не должны рассматриваться как ограничивающие объем описания.

[0055] **Пример 1. Последующая обработка абемациклибом с эндокринной терапией ингибирует пролиферацию клеток в клетках с ранее выработанной резистентностью к ингибиторам CDK4 и 6**

[0056] Резистентные клетки рака молочной железы получают путем обработки клеточных линий рака молочной железы определенными количествами ингибитора CDK4 и 6 (абемациклиба или палбоциклиба) в комбинации с 4-ОН-тамоксифеном (тамоксифеном) в течение 120–144 часов. Клетки сортируют и подвергают скринингу на наличие резистентных клеток, определяемых как положительные по геминину (GEM+), маркеру накопления в фазах S/G2/M клеточного цикла. Для подтверждения резистентного фенотипа клеточные линии обрабатывают тамоксифеном и ингибитором CDK4 и 6, используемым для генерации резистентности (абемациклибом или палбоциклибом).

[0057] Последующая обработка ингибитором CDK4 и 6.

[0058] Резистентные раковые клетки, полученные вышеуказанным способом, обрабатывают абемациклибом в комбинации с эндокринной терапией (ЕТ), содержащей фулвестрант или тамоксифен; или палбоциклибом в комбинации с фулвестрантом или тамоксифеном. Пролиферацию и жизнеспособность клеток оценивали с помощью

анализов на геминин/Ki67, аннексин V и анализа колониеобразования. Механизмы резистентности и эффекты последующей обработки ингибитором CDK4 и 6 в комбинации с фулвестрантом или тамоксифеном характеризовали вестерн-блоттингом и анализом РНКсек.

[0059] Линии раковых клеток, резистентные к палбоциклибу и тамоксифену, демонстрируют снижение %GEM+ клеток и способности к колониеобразованию, снижение уровней Ki67 и повышенный апоптоз при последующей обработке комбинацией абемациклиба и ЕТ. Напротив, клеточные линии, резистентные к абемациклибу и тамоксифену, не демонстрируют аналогичных ингибирующих эффектов при последующей обработке комбинацией палбоциклиба и ЕТ. Анализ методом вестерн-блоттинга демонстрирует, что клетки, резистентные как к палбоциклибу, так и к абемациклибу, демонстрируют повышение уровней CDK6 и pERK по сравнению с контролем. Обработка резистентных к палбоциклибу клеток абемациклибом и ЕТ эффективно снижает FOXM1, регулятор сенесценции и апоптоза, а также снижает циклин А, маркер митоза, что согласуется со снижением % субпопуляции GEM+ клеток в клетках, резистентных к палбоциклибу и ЕТ. Обработка клеток, резистентных к абемациклибу, комбинацией палбоциклиба и ЕТ не демонстрирует аналогичных эффектов.

[0060] Линии раковых клеток, резистентные к палбоциклибу и тамоксифену, демонстрируют снижение пролиферации, снижение сигнализации pRb и индукцию ответа на андроген при последовательной обработке комбинацией абемациклиба и ЕТ. Обработка клеток, резистентных к абемациклибу, комбинацией палбоциклиба и ЕТ не оказывает аналогичного влияния на пролиферацию, сигнализацию pRb или ответ на андроген.

[0061] Этот пример демонстрирует, что раковые клетки, имеющие резистентность к комбинации ингибитора CDK4 и 6 с ЕТ (например, тамоксифеном), восприимчивы к последующей обработке абемациклибом в комбинации с ЕТ, и обеспечивает вариант терапии для пациентов с распространенным или метастатическим раком молочной железы, которые демонстрируют резистентность к текущей или предшествующей терапии, содержащей ингибитор CDK4 и 6.

[0062] Пример 2. Рандомизированное исследование фазы 3 применения фулвестранта с абемациклибом или без него у участников с HR+, HER2- распространенным или метастатическим раком молочной железы с прогрессированием заболевания во время или после либо адъювантной терапии, либо терапии первой линии ингибитором CDK4 и 6 с эндокринной терапией

[0063] Как подробно описано ниже, клиническое исследование проводится как глобальное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование фазы 3 на участниках с HR+, HER2- распространенным или метастатическим раком молочной железы. В исследование будут включены взрослые, у которых наблюдалось прогрессирование заболевания во время терапии ингибитором CDK4 и 6 и ингибитором ароматазы (AI) в ситуации терапии первой линии (начальная терапия распространенного или метастатического рака молочной железы) или рецидива во время или после терапии ингибитором CDK4 и 6 с эндокринной терапией (ET) в ситуации адъювантной терапии.

[0064] В исследование будет включено около 350 участников, которые будут случайным образом распределены в одну из двух групп вмешательства, которые включают экспериментальную группу А: абемациклиб и фулвестрант и контрольную группу В: плацебо и фулвестрант.

[0065] Таблица 1. Вмешательства в экспериментальных группах

Лечение	Группа А		Группа В	
	Абемациклиб	Фулвестрант	Плацебо	Фулвестрант
Доза	150 г	500 мг	Соответствует абемациклибу	500 мг
Способ	П/О	В/М	П/О	В/М
График	2 р/д в 1–28-й день каждого цикла	C1D1 и C1D15, затем в 1-й день цикла 2 и последующих циклов	2 р/д в 1–28-й день каждого цикла	C1D1 и C1D15, затем в 1-й день цикла 2 и последующих циклов

Условные сокращения: 2 р/д — два раза в день; С — цикл; D — день; в/м — внутримышечное введение; мг — миллиграмм; п/о — пероральное введение.

[0066] Рандомизация пациентов будет проводиться в соотношении 1 : 1 со стратификацией по факторам, включающим: географию (США, Восточная Азия или другие страны (включая ЕС)); наличие висцеральных метастазов (да или нет); и продолжительность предшествующей схемы лечения на основе ингибитора CDK4 и 6 (2 уровня, на основе адъювантной терапии/терапии первой линии), при этом продолжительность составляет < 12 месяцев, если предшествующее лечение проводилось в ситуации метастазирования; или рецидив заболевания во время применения схемы лечения на основе ингибитора CDK4 и 6, если лечение проводилось в ситуации адъювантной терапии, или продолжительность \geq 12 месяцев, если предшествующее лечение проводилось в ситуации терапии первой линии/метастазирования; или рецидив заболевания после завершения схемы лечения на основе ингибитора CDK4 и 6, если лечение проводилось в ситуации адъювантной терапии.

[0067] Основным конечным показателем будет выживаемость без прогрессирования (PFS) на основании оценки исследователя. Участники будут получать лечение до тех пор, пока не произойдет прогрессирование заболевания или не будут достигнуты другие критерии прекращения. Вторичные конечные показатели будут включать общую выживаемость (OS), PFS по независимой (централизованной) оценке в слепом режиме (BICR), частоту объективных ответов (ORR), частоту клинической эффективности (CER), частоту контроля заболевания (DCR), продолжительность ответа (DoR), безопасность, сообщаемые пациентом результаты (PRO) и фармакокинетику (ФК).

[0068] Основной конечный показатель, PFS по оценке исследователя, определяется как время от рандомизации до первого появления документированного прогрессирования заболевания, как определено оценкой исследователя в соответствии с RECIST 1.1, или до смерти по любой причине при отсутствии документированного прогрессирования заболевания. Будет сравниваться PFS в группах лечения с использованием стратифицированного логарифмического рангового критерия, стратифицированного по стратам рандомизации. Соответствующее отношение рисков по группам лечения будет оцениваться с использованием стратифицированной регрессионной модели Кокса (Cox 1972), стратифицированной по стратам рандомизации. Кривые PFS, медиана PFS и частоты PFS в различные моменты времени с 95% ДИ для каждой группы лечения будут оцениваться с использованием метода Каплана — Мейера (Kaplan and Meier 1958).

[0069] Промежуточный анализ эффективности по PFS будет проведен после того, как в общей сложности будет наблюдаться приблизительно 176 событий PFS с контролем ошибки I типа с помощью подхода с последовательным мониторингом от DeMets и Lan (1994) с затратной функцией О'Брайена — Флеминга.

[0070] Вторичные конечные показатели. Частота объективных ответов (ORR), частота контроля заболевания (DCR), частота клинической эффективности (CBR).

[0071] Частота объективного ответа (ORR) определяется как количество участников, которые достигли наилучшего общего ответа (BOR) с полным ответом (CR) или частичным ответом (PR), деленное на общее количество участников, рандомизированных в соответствующую группу лечения. Подтверждение CR и PR не требуется.

[0072] Частота контроля заболевания (DCR) определяется как количество участников, достигших BOR из CR, PR или стабильного заболевания (SD), деленное на общее количество участников, рандомизированных в соответствующую группу лечения (популяция ITT). Подтверждение CR и PR не требуется.

[0073] Частота клинической эффективности (CBR) определяется как количество участников, достигших BOR из CR, или PR, или SD ≥ 6 месяцев, деленное на общее количество участников, рандомизированных в соответствующую группу лечения (популяция ITT). Подтверждение CR и PR не требуется. Для каждой из этих частот будут рассчитаны по группам лечения точечные оценки и 95% доверительные интервалы (с использованием нормальной аппроксимации биномиальной функцией).

Стратифицированные тесты, сравнивающие эти показатели между группами лечения, будут проводить с использованием критерия Кохрана — Мантеля — Хензеля с поправкой на страты рандомизации.

[0074] Продолжительность ответа (DoR) определяется как время с даты, когда были впервые достигнуты критерии измерения CR или PR (в зависимости от того, что было зарегистрировано первым), до первой даты, когда наблюдалось рецидивирование или документированное прогрессирование заболевания в соответствии с критериями RECIST 1.1, или до даты смерти по любой причине при отсутствии документированного прогрессирования или рецидива заболевания.

[0075] Общая выживаемость (OS) является вторичным конечным показателем, которому уделяется особое внимание в этом исследовании, и она определяется как время от

рандомизации до смерти от любой причины. Если пациент жив или с ним утрачен контакт для последующего наблюдения во время анализа данных, данные об OS будут подвергнуты цензуре в последнюю дату, когда стало известно, что пациент жив.

Таблица 2. Краткое изложение целей и конечных показателей

Цели	Конечные показатели
Основные	
Сравнить эффективность фулвестранта с абемациклибом или без него	PFS, определенная по оценке исследователя с использованием RECIST 1.1
Вторичные	
Дополнительно сравнить эффективность фулвестранта с абемациклибом или без него	<ul style="list-style-type: none"> • OS • PFS по BICR • ORR • CBR • DCR • DoR
Дополнительно охарактеризовать профиль безопасности абемациклиба в комбинации с фулвестрантом	Безопасность — включая, без ограничений, НЯВЛ, СНЯ, летальные исходы и отклонения клинических лабораторных показателей
Сравнить показатели PRO фулвестранта с абемациклибом или без него	<ul style="list-style-type: none"> • Время до ухудшения наилучшей боли по событию наилучшей боли mBPI-SF • Время до ухудшения физической функции по EORTC IL-19
Охарактеризовать фармакокинетику (ФК) абемациклиба в комбинации с фулвестрантом	Концентрации абемациклиба

Условные сокращения: BICR — независимая (централизованная) оценка в слепом режиме; CBR — частота клинической эффективности; DCR — частота контроля заболевания; DoR — продолжительность ответа; EORTC IL-19 — Европейская организация по исследованию и лечению рака, библиотека элементов 19; mBPI-SF — модифицированный краткий опросник оценки боли — короткая форма; ORR — частота объективных ответов; OS — общая выживаемость; PRO — сообщаемый пациентом результат; PFS — выживаемость без прогрессирования; RECIST — критерии оценки ответа солидных опухолей; СНЯ — серьезное нежелательное явление; СЛНЯ — связанное с лечением нежелательное явление.

[0076] Цикл лечения будет определяться как интервал в 28 дней. Продолжительность 28-дневного цикла будет поддерживаться на протяжении всей фазы лечения независимо от приостановок введения дозы. Участники начнут дозирование назначенного лечения в первый день первого цикла (C1D1). Будут предприняты все усилия для поддержания

цикла введения фулвестранта 28 дней +/- 7 дней. Если потребуются задержки, введение доз будет возобновлено в кратчайшие медицинские целесообразные сроки на основании суждения исследователя. Для введения могут потребоваться дополнительные визиты в клинику. Лечение будет продолжаться до тех пор, пока не будет достигнуто прогрессирование, неприемлемая токсичность или другие критерии прекращения.

[0077] Абемациклиб. Для утвержденного показания HR+, HER2- метастатического рака молочной железы (МБС) рекомендуемая начальная доза абемациклиба в комбинации с фулвестрантом составляет 150 мг 2 р/д, что основано на исследовании фазы 3 MONARCH 2 (Sledge et al. 2017), в котором абемациклиб в дозе 150 мг 2 р/д в комбинации с фулвестрантом продемонстрировал управляемый профиль безопасности и привел к клинически значимым PFS и OS по сравнению с фулвестрантом/плацебо у пациентов с HR+, HER2- распространенным или метастатическим раком молочной железы (вкладыш в упаковку Verzenio, 2019; Verzenios SmPC, 2018).

[0078] Фулвестрант. Рекомендуемая доза фулвестранта в комбинации с абемациклибом согласуется с утвержденной монотерапевтической дозой фулвестранта. Участники исследования будут получать фулвестрант в дозе 500 мг в/м в 1-й и 15-й дни цикла 1, затем в 1-й день цикла 2 и далее в соответствии с информацией о дозировке, представленной в утвержденной местной инструкции по применению.

[0079] Общее процедура введения доз. Информация о назначении абемациклиба (группа А) или плацебо (группа В) будет закрыта для исследователей и участников. В рамках слепого исследования лекарственное средство будут вводить в начальной дозе 150 мг два раза в день, и его предоставляют в виде таблеток по 50 мг. В рамках слепого исследования лекарственное средство следует принимать два раза в день (с интервалом между дозами по меньшей мере приблизительно 6 часов) в одно и то же время каждый день с 6–8 унциями воды. Участников следует проинструктировать глотать таблетки целиком и не разжевывать или не раздавливать их.

[0080] В течение периода лечения во время исследования участники будут возвращаться в клинику каждые 2 недели (14 ± 3 дня) в течение первых 2 циклов, а затем ежемесячно (28 ± 7 дней), начиная с цикла 3 до начала краткосрочного периода последующего наблюдения. Продолжительность этого периода исследования не определена заранее, так

как пациенты будут продолжать лечение до прогрессирования заболевания или прекращения лечения по любой причине.

[0081] Ответ опухоли. Ответ опухоли в соответствии с RECIST 1.1 следует оценивать приблизительно каждые 8 недель в течение первых 12 месяцев (относительно 1-го дня цикла 1), а затем приблизительно каждые 12 недель до тех пор, пока у участника не будет объективного прогрессирования заболевания, смерти или завершения исследования (после оценки окончательных данных по OS).

[0082] Краткосрочное и долгосрочное последующее наблюдение. Участники, прекратившие участие в исследовании, будут возвращаться в рамках визита для краткосрочного последующего наблюдения в клинике. Визит для краткосрочного последующего наблюдения состоится через 30 дней (± 7 дней) после принятия решения о прекращении приема любого исследуемого лечения. После визита для краткосрочного последующего наблюдения все участники войдут в период долгосрочного последующего наблюдения. Долгосрочное последующее наблюдение начинается на следующий день после совершения визита для краткосрочного последующего наблюдения и продолжается до смерти участника, прекращения участия в исследовании или завершения исследования. Визиты для долгосрочного последующего наблюдения должны происходить приблизительно каждые 2–3 месяца (Q60–90D) во время долгосрочного последующего наблюдения. Продолжительность этого периода исследования заранее не определена, поскольку участники будут оставаться в периоде долгосрочного последующего наблюдения до смерти, прекращения участия в исследовании или завершения исследования.

[0083] Ожидается, что лечение в экспериментальной группе (комбинация абемациклиба и фулвестранта) будет хорошо переноситься и достигнет статистически значимого основного конечного показателя и/или замедления прогрессирования заболевания. Длительный контроль заболевания также может отсрочить необходимость цитотоксической химиотерапии.

[0084] **Критерии включения участников.**

[0085] Участники, подходящие для включения в исследование, должны соответствовать всем следующим критериям.

[0086] Возраст. ≥ 18 лет (или приемлемый возраст в соответствии с местными правилами, в зависимости от того, какой возраст больше) на момент подписания информированного согласия.

[0087] Тип участника и характеристики заболевания. Участники с диагнозом HR+, HER2- рак молочной железы. Для выполнения требования HR+ заболевания иммуногистохимия (ИГХ) должна продемонстрировать экспрессию по меньшей мере одного из гормональных рецепторов (рецептора эстрогена [ER] или рецептора прогестерона [PgR]), как определено в соответствующих рекомендациях Американского общества клинической онкологии (ASCO) / Колледжа американских патологов (CAP) (Hammond et al. 2010). Для выполнения требования HER2- заболевания: ИГХ или гибридизация in-situ не должны продемонстрировать при первоначальном диагнозе или при последующей биопсии сверхэкспрессию HER2, как определено в соответствующих рекомендациях ASCO/CAP (Wolff et al. 2018).

[0088] Участник должен иметь либо распространенное заболевание, не поддающееся хирургическому лечению, либо метастатическое заболевание.

[0089] Участник должен иметь рентгенологические признаки прогрессирования или рецидива заболевания либо (а) при лечении ингибитором CDK4 и 6 (палбоциклиб, рибоциклиб или абемациклиб) и AI, используемыми в качестве начальной терапии распространенного заболевания, либо во время или после лечения ингибитором CDK4 и 6 (палбоциклиб, рибоциклиб или абемациклиб) и ET, вводимыми в качестве адъювантной терапии ранней стадии рака молочной железы.

[0090] Участник должен иметь либо поддающееся измерению заболевание, либо не поддающееся измерению, но поддающееся оценке заболевание. Поддающееся измерению, не поддающееся измерению и поддающееся оценке заболевание определяется в соответствии с критериями оценки ответа при солидных опухолях (RECIST, версия 1.1 [v1.1], Eisenhauer et al. 2009).

[0091] Участник должен иметь статус эффективности (PS) 0 или 1 по шкале Восточной кооперативной онкологической группы (ECOG) (Oken et al., 1982).

[0092] Участник должен соответствовать критериям для ET.

[0093] Участник должен будет прекратить предшествующее лечение и восстановиться после острых явлений терапии до по меньшей мере степени 1, за исключением остаточной

алопеции и периферической нейропатии, причем периоды вымывания терапии, которые должны пройти до приема исследуемого лекарственного средства, приведены в таблице 3.

Таблица 3. Периоды вымывания предшествующих терапий

Предшествующая терапия	Интервал времени до первой дозы исследуемого лекарственного средства
Ингибитор CDK4 и 6	≥ 7 дней
Эндокринная терапия	≥ 7 дней или 5 периодов полувыведения, в зависимости от того, что короче
Радиотерапия	≥ 14 дней
Серьезная операция	≥ 14 дней

[0094] Функции органов у участников должны быть в приемлемом состоянии, как указано в таблице 4:

Таблица 4. Пороги для гематологической и печеночной функции

Система	Лабораторное значение
Гематология	
АКН	≥ 1,5 × 10 ⁹ /л
Тромбоциты	≥ 100 × 10 ⁹ /л
Гемоглобин	≥ 8 г/дл
Примечание: трансфузии для повышения уровня гемоглобина у пациента или начало терапии эритропоэтином или Г-КСФ для соответствия критериям включения не допускаются в течение 14 дней, предшествующих первой дозе исследуемого лекарственного средства.	
Печень	
Общий билирубин	≤ 1,5 × ВГН Допускаются участники с синдромом Жильбера с общим билирубином ≤ 2,0 ВГН и прямым билирубином в пределах нормы
АЛТ и АСТ	≤ 3 × ВГН

Условные сокращения: АЛТ — аланинаминотрансфераза; АКН — абсолютное количество нейтрофилов; АСТ — аспартатаминотрансфераза; Г-КСФ — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; ВГН — верхняя граница нормы.

[0095] Участники мужского пола должны дать согласие на применение гормональной супрессии (ежемесячной и начинаемой по меньшей мере за 28 дней до 1-го дня цикла 1) агонистом гонадотропин-высвобождающего гормона, таким как гозерелин или лейпролид. Мужчины имеют возможность участвовать, если согласятся воздержаться от донорства

спермы в течение периода лечения. Требования к контрацепции для участников мужского пола, получающих фулвестрант, должны соответствовать утвержденной местной инструкции по применению.

[0096] Участники женского пола должны иметь статус постменопаузы либо вследствие хирургического вмешательства / естественных причин, либо из-за подавления функции яичников (ежемесячного и начатого по меньшей мере за 28 дней до 1-го дня цикла 1) агонистом гонадотропин-высвобождающего гормона, таким как гозерелин или лейпролид. Статус постменопаузы вследствие хирургического вмешательства / естественных причин требует соответствия по меньшей мере 1 из следующих критериев: (а) предшествующая двусторонняя овариэктомия, (b) возраст ≥ 55 лет и аменорея в течение по меньшей мере 12 месяцев или диагноз менопаузы или (с) возраст ≥ 40 и < 55 лет, аменорея в течение по меньшей мере 12 месяцев (при отсутствии химиотерапии, тамоксифена, торемифена или подавления функции яичников) и ФСГ в постменопаузальном диапазоне (≥ 40 мМЕ/мл).

[0097] Женщины с репродуктивным потенциалом (WOCBP) должны получить отрицательный результат теста на беременность до начала лечения с помощью серологического теста на беременность во время скринингового визита с последующим отрицательным тестом на беременность по моче в течение 48 часов до первого приема исследуемого лекарственного средства. WOCBP должны согласиться использовать 2 формы эффективной контрацепции, где по меньшей мере одна форма должна быть высокоэффективной (менее 1% случаев неэффективности) для предотвращения беременности во время приема исследуемого лекарственного средства, в течение 3 недель после последней дозы в рамках слепого исследования лекарственного средства и в течение 2 лет после последней дозы фулвестранта (или в соответствии с местной утвержденной инструкцией по применению фулвестранта).

[0098] Критерии исключения

[0099] Исключаются участники, у которых имеются определенные медицинские состояния или которые получают определенную предшествующую или сопутствующую терапию. Исключаются участники, которые в настоящее время участвуют в любом другом клиническом исследовании, включающем исследуемый продукт, или в любом другом медицинском исследовании, признанном несовместимым с данным исследованием с научной или медицинской точки зрения. Исключаются беременные или кормящие

женщины. Любой пациент с известными или подозреваемыми реакциями гиперчувствительности или непереносимостью исследуемого лекарственного средства или любого из эксципиентов (например, лактозы), если только исследователь не сочтет таких участников подходящими.

[0100] К исключаяющим медицинским состояниям относятся:

- наличие висцерального криза, лимфогенного распространения или лептоменингеального карциноматоза. Висцеральный криз — это не просто наличие висцеральных метастазов, а состояние, подразумевающее тяжелую органную дисфункцию, которая оценивается по симптомам и признакам, лабораторным исследованиям и быстрому прогрессированию заболевания;
- наличие симптоматических или нелеченных метастазов в центральную нервную систему (ЦНС). Участники с пролеченными метастазами в ЦНС допускаются, если
 - a. они завершили предшествующую терапию (включая лучевую терапию и/или хирургическое вмешательство) за ≥ 28 дней до первой дозы исследуемого лекарственного средства, и
 - b. они не получали кортикостероиды и/или противосудорожные препараты в течение по меньшей мере 14 дней до первой дозы исследуемого лекарственного средства, и
 - c. их заболевание является как бессимптомным, так и рентгенологически стабильным при повторной визуализации в течение по меньшей мере 28 дней до согласия (повторная визуализация должна проводиться во время скрининга в рамках исследования);
- наличие в анамнезе в течение последних 12 месяцев любого из следующих состояний: обморок сердечно-сосудистой этиологии, желудочковая аритмия патологического происхождения (включая, без ограничений, желудочковую тахикардию и фибрилляцию желудочков) или внезапная остановка сердца. Исключение: пациенты с контролируемой фибрилляцией предсердий в течение > 30 дней до рандомизации являются приемлемыми;
- наличие серьезного (-ых) ранее существовавшего (-их) медицинского (-их) состояния (состояний), которое (-ые), по мнению исследователя, препятствует (-ют) участию в этом исследовании (такое (-ие) как тяжелая почечная недостаточность

[например, расчетный клиренс креатинина < 30 мл/мин], активные симптомы ИЗЛ/пневмонита, тяжелая одышка в состоянии покоя или требующая кислородной терапии, обширная хирургическая резекция желудка или тонкой кишки в анамнезе или уже присутствующая болезнь Крона или язвенный колит или уже присутствующее хроническое состояние, приводящее к клинически значимой диарее);

- наличие в анамнезе любого другого вида рака (кроме немеланомного рака кожи или карциномы шейки матки *in situ*), за исключением случаев полной ремиссии без лечения в течение как минимум 3 лет;
- наличие известной активной системной инфекции (например, бактериальной, грибковой или обнаруживаемой вирусной инфекции, требующей системной терапии).
 - a) Участники с неконтролируемой инфекцией вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) или синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД), не допускаются. Участники с известной ВИЧ-инфекцией и количеством CD4+ Т-клеток (CD4+) ≥ 350 клеток/мкл являются приемлемыми.
 - b) Участники с гепатитом В не допускаются, за исключением случаев, когда вирусная нагрузка ниже уровня количественного определения.
 - c) Участники с известным гепатитом С не допускаются, за исключением случаев, когда они завершили лекарственную противовирусную терапию, а вирусная нагрузка ниже уровня количественного определения.
 - d) Скрининг на ВИЧ, коронавирусную болезнь 2019 (COVID-19), гепатит В или гепатит С не требуется.

К исключаяющим предшествующим или сопутствующим видам терапии относятся:

- получение любой промежуточной линии системной терапии между рецидивом/прогрессированием заболевания и скринингом в рамках исследования;
- получение более чем 1 линии терапии распространенного или метастатического заболевания;
- получение предшествующего лечения МВС химиотерапией;
- получение предшествующего лечения любыми схемами на основе ингибитора

CDK4 и 6, отличного от указанных. Предшествующее лечение ингибитором CDK4 и 6 по более чем 1 схеме (например, адьювантное, а затем лечение метастазов) не допускается;

- получение предшествующего лечения фулвестрантом, любой экспериментальной нацеленной на ER терапией (включая SERD и не-SERD), любым ингибитором PI3K-, mTOR- или АКТ;
- наличие известных патогенных мутаций зародышевой линии, подходящих для ингибитора PARP, в регионах, где эти виды терапии одобрены и доступны, по усмотрению исследователя;
- начало приема бисфосфонатов или утвержденных нацеленных на лиганд RANK (RANK-L) агентов (например, деносумаба) за < 7 дней до рандомизации;
- сопутствующая экзогенная терапия репродуктивными гормонами (например, противозачаточные таблетки, заместительная гормональная терапия или мегестрол ацетат). Надлежащий период вымывания между последней дозой и рандомизацией остается на усмотрение исследователя с медицинской точки зрения (например, применение правила 7 дней или правила 5-кратного периода полувыведения).
Примечание: местная вагинальная терапия эстрогенами разрешена, если все другие негормональные варианты исчерпаны;
- наличие аутологичной или аллогенной трансплантации стволовых клеток.

Формула изобретения

1. Способ лечения пациента с положительным по гормональному рецептору (HR+), отрицательным по рецептору 2 эпидермального фактора роста человека (HER2-) распространенным или метастатическим раком молочной железы, который ранее получал терапию, содержащую ингибитор цинклинзависимой киназы (CDK) 4 и 6, причем способ включает введение ингибитора CDK4 и 6 в комбинации с фулвестрантом.
2. Способ по п. 1, в котором предшествующая терапия, содержащая ингибитор CDK4 и 6, включала абемациклиб, палбоциклиб или рибоциклиб.
3. Способ по п. 2, в котором предшествующая терапия, содержащая ингибитор CDK4 и 6, включала абемациклиб.
4. Способ по п. 2, в котором предшествующая терапия, содержащая ингибитор CDK4 и 6, включала палбоциклиб.
5. Способ по п. 2, в котором предшествующая терапия, содержащая ингибитор CDK4 и 6, включала рибоциклиб.
6. Способ по любому из пп. 1–5, в котором предшествующая терапия, содержащая ингибитор CDK4 и 6, представляла собой комбинацию ингибитора CDK4 и 6 с эндокринной терапией для адъювантного лечения ранней стадии рака молочной железы.
7. Способ по п. 6, в котором предшествующее адъювантное лечение включало эндокринную терапию, выбранную из тамоксифена и ингибитора ароматазы.
8. Способ по любому из пп. 6–7, в котором предшествующее адъювантное лечение вводили пациенту с высоким риском рецидива.
9. Способ по любому из пп. 6–8, в котором предшествующее адъювантное лечение вводили пациенту с показателем Ki-67 $\geq 20\%$, как определено одобренным Управлением по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) тестом.
10. Способ по любому из пп. 1–5, в котором предшествующая терапия, содержащая ингибитор CDK4 и 6, представляла собой комбинацию ингибитора CDK4 и 6 с эндокринной терапией для начального лечения распространенного или метастатического рака молочной железы.

11. Способ по п. 10, в котором предшествующую терапию, содержащую ингибиторы CDK4 и 6, вводили в комбинации с ингибитором ароматазы.
12. Способ по п. 11, в котором ингибитор ароматазы, ранее вводимый в комбинации с терапией, содержащей ингибитор CDK4 и 6, включал летрозол, анастрозол или эксеместан.
13. Способ по любому из пп. 1–12, включающий введение ингибитора CDK4 и 6, выбранного из абемациклиба, палбоциклиба и рибоциклиба, в комбинации с фулвестрантом.
14. Способ по п. 13, в котором ингибитор CDK4 и 6 представляет собой абемациклиб.
15. Способ по п. 13, в котором ингибитор CDK4 и 6 представляет собой палбоциклиб.
16. Способ по п. 13, в котором ингибитор CDK4 и 6 представляет собой рибоциклиб.
17. Способ по п. 14, включающий введение 150 мг абемациклиба в дозе для приема внутрь два раза в день в дни 1–28 каждого 28-дневного цикла.
18. Способ по п. 17, в котором фулвестрант вводят в виде 500 мг дозы для внутримышечного введения в 1-й и 15-й день первого 28-дневного цикла (цикл 1) и в 1-й день второго и любого последующего 28-дневного цикла (цикл 2 и последующие циклы).
19. Способ лечения пациента с положительным по гормональному рецептору (HR+), отрицательным по рецептору 2 эпидермального фактора роста человека (HER2-) распространенным или метастатическим раком молочной железы, ранее получавшего терапию, содержащую ингибитор CDK4 и 6, выбранный из абемациклиба, рибоциклиба и палбоциклиба, причем способ включает введение пациенту эффективного количества абемациклиба в комбинации с фулвестрантом, при этом абемациклиб вводят два раза в день в дозе 150 мг для приема внутрь в 1–28-й день каждого 28-дневного цикла, а фулвестрант вводят в дозе 500 мг в дозе для внутримышечного введения в 1-й и 15-й день первого 28-дневного цикла и в 1-й день второго и любого последующего 28-дневного цикла.
20. Способ по любому из пп. 1–19, в котором введение осуществляют в течение времени, достаточного для обеспечения выживаемости без прогрессирования.

21. Способ по любому из пп. 1–20, в котором пациент представляет собой взрослого мужчину или взрослую женщину в период пременопаузы, перименопаузы или постменопаузы.
22. Ингибитор CDK4 и 6 для применения в одновременной, отдельной или последовательной комбинации с фулвестрантом при лечении пациента с положительным по гормональному рецептору (HR+), отрицательным по рецептору 2 эпидермального фактора роста человека (HER2-) распространенным или метастатическим раком молочной железы после предшествующей терапии, содержащей ингибитор CDK4 и 6.
23. Ингибитор CDK4 и 6 для применения по п. 22, причем предшествующая терапия, содержащая ингибитор CDK4 и 6, включала абемациклиб, палбоциклиб или рибоциклиб.
24. Ингибитор CDK4 и 6 для применения по п. 23, причем предшествующая терапия, содержащая ингибитор CDK4 и 6, включала абемациклиб.
25. Ингибитор CDK4 и 6 для применения по п. 23, причем предшествующая терапия, содержащая ингибитор CDK4 и 6, включала палбоциклиб.
26. Ингибитор CDK4 и 6 для применения по п. 23, причем предшествующая терапия, содержащая ингибитор CDK4 и 6, включала рибоциклиб.
27. Ингибитор CDK4 и 6 для применения по любому из пп. 22–26, причем предшествующая терапия, содержащая ингибитор CDK4 и 6, представляла собой комбинацию ингибитора CDK 4/6 с эндокринной терапией для адъювантного лечения ранней стадии рака молочной железы.
28. Ингибитор CDK4 и 6 для применения по п. 27, причем предшествующее адъювантное лечение включало эндокринную терапию, выбранную из тамоксифена и ингибитора ароматазы.
29. Ингибитор CDK4 и 6 для применения по любому из пп. 27–28, причем предшествующее адъювантное лечение вводили пациенту с высоким риском рецидива.
30. Ингибитор CDK4 и 6 для применения по любому из пп. 27–29, причем предшествующее адъювантное лечение вводили пациенту с показателем Ki-67 $\geq 20\%$, как определено одобренным FDA тестом.

31. Ингибитор CDK4 и 6 для применения по любому из пп. 22–26, причем предшествующая терапия, содержащая ингибитор CDK4 и 6, представляла собой комбинацию ингибитора CDK4 и 6 с эндокринной терапией для начального лечения распространенного или метастатического рака молочной железы.
32. Ингибитор CDK4 и 6 для применения по любому из пп. 22–26, причем предшествующая терапия, содержащая ингибитор CDK4 и 6, представляла собой комбинацию ингибитора CDK4 и 6 с ингибитором ароматазы для начального лечения распространенного или метастатического рака молочной железы.
33. Ингибитор CDK4 и 6 для применения по п. 32, причем ингибитор ароматазы выбран из летрозола, анастрозола или эксеместана.
34. Ингибитор CDK4 и 6 для применения по любому из пп. 22–33, причем ингибитор CDK4 и 6, вводимый в комбинации с фулвестрантом, выбран из абемациклиба, палбоциклиба и рибоциклиба.
35. Ингибитор CDK4 и 6 для применения по п. 34, причем ингибитор CDK4 и 6 представляет собой абемациклиб.
36. Ингибитор CDK4 и 6 для применения по п. 34, причем ингибитор CDK4 и 6 представляет собой палбоциклиб.
37. Ингибитор CDK4 и 6 для применения по п. 34, причем ингибитор CDK4 и 6 представляет собой рибоциклиб.
38. Ингибитор CDK4 и 6 для применения по п. 35, включающего введение 150 мг абемациклиба в дозе для приема внутрь два раза в день в дни 1–28 каждого 28-дневного цикла.
39. Ингибитор CDK4 и 6 для применения по п. 38, причем фулвестрант вводят в виде 500 мг дозы для внутримышечного введения в 1-й и 15-й день первого 28-дневного цикла (цикл 1) и в 1-й день второго и любого последующего 28-дневного цикла (цикл 2 и последующие циклы).
40. Абемациклиб для применения в одновременной, отдельной или последовательной комбинации с фулвестрантом, причем абемациклиб вводят два раза в день в дозе 150 мг для приема внутрь в 1–28-й день каждого 28-дневного цикла, а фулвестрант вводят в дозе 500 мг в дозе для внутримышечного введения в 1-й и 15-й день первого 28-дневного цикла и в 1-й день второго и любого последующего 28-дневного цикла

для лечения пациента с положительным по гормональному рецептору (HR+), отрицательным по рецептору 2 эпидермального фактора роста человека (HER2-) распространенным или метастатическим раком молочной железы с рецидивом заболевания во время или после предшествующей терапии комбинацией абемациклиба и тамоксифена или ингибитора ароматазы.

41. Ингибитор CDK4 и 6 для применения по любому из пп. 22–39 или абемациклиб для применения по п. 40, причем введение осуществляют в течение времени, достаточного для обеспечения выживаемости без прогрессирования.
42. Ингибитор CDK4 и 6 для применения по любому из пп. 22–41, причем пациент представляет собой взрослого мужчину или взрослую женщину в период пременопаузы, перименопаузы или постменопаузы.
43. Применение ингибитора CDK4 и 6 при изготовлении лекарственного средства для лечения пациента с положительным по гормональному рецептору (HR+), отрицательным по рецептору 2 эпидермального фактора роста человека (HER2-) распространенным или метастатическим раком молочной железы после предшествующей терапии, содержащей ингибитор CDK4 и 6, причем лекарственное средство следует вводить в одновременной, отдельной или последовательной комбинации с фулвестрантом.