



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 114173776 A

(43) 申请公布日 2022.03.11

(21) 申请号 202080048052.X

(22) 申请日 2020.05.07

(30) 优先权数据

19305593.6 2019.05.09 EP

19305679.3 2019.05.28 EP

62/945,311 2019.12.09 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2021.12.29

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2020/062743 2020.05.07

(87) PCT国际申请的公布数据

W02020/225375 EN 2020.11.12

(71) 申请人 赛诺菲

地址 法国巴黎

(72) 发明人 S·阿纳海姆-赫伯林

S·卡尔托-戈登 M·塞拉诺维奇

P·科恩 A·戈斯林 G·帕克斯

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

代理人 封新琴

(51) Int.Cl.

A61K 31/40 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 35/04 (2006.01)

权利要求书2页 说明书36页 附图1页

(54) 发明名称

用于转移性或晚期乳腺癌患者的6-(2,4-二氯苯基)-5-[4-[(3S)-1-(3-氟丙基)吡咯烷-3-基]氧基苯基]-8,9-二氢-7H-苯并[7]轮烯-2-甲酸

(57) 摘要

本发明提供化合物6-(2,4-二氯苯基)-5-[4-[(3S)-1-(3-氟丙基)吡咯烷-3-基]氧基苯基]-8,9-二氢-7H-苯并[7]轮烯-2-甲酸或其药学上可接受的盐,其以150至600mg/天的剂量用于治疗转移性或晚期乳腺癌。

1. 一种化合物6-(2,4-二氯苯基)-5-[4-[(3S)-1-(3-氟丙基)吡咯烷-3-基]氧基苯基]-8,9-二氢-7H-苯并[7]轮烯-2-甲酸或其药学上可接受的盐, 其以150至600mg/天的剂量用于治疗转移性或晚期乳腺癌。

2. 根据权利要求1所述的用于所述用途的化合物, 其中所述剂量是400至600mg/天。

3. 根据权利要求1或权利要求2所述的用于所述用途的化合物, 其中所述剂量是400mg/天。

4. 根据权利要求1至3中任一项所述的用于所述用途的化合物, 其中所述用途是用于人类患者。

5. 根据权利要求1至4中任一项所述的用于所述用途的化合物, 其中所述乳腺癌是雌激素受体阳性癌症。

6. 根据权利要求1至5中任一项所述的用于所述用途的化合物, 其中所述乳腺癌是人表皮生长因子受体2阴性癌症。

7. 根据权利要求1至6中任一项所述的用于所述用途的化合物, 其中所述乳腺癌是雌激素受体阳性、人表皮生长因子受体2阴性的癌症。

8. 根据权利要求1至7中任一项所述的用于所述用途的化合物, 其中所述癌症是转移性的。

9. 根据权利要求1至8中任一项所述的用于所述用途的化合物, 其中所述患者已经用至少一种用于晚期癌症的内分泌疗法治疗进行预防治疗。

10. 根据权利要求9所述的用于所述用途的化合物, 其中所述患者在所述内分泌疗法后表现出疾病进展或复发。

11. 根据权利要求9或10所述的用于所述用途的化合物, 其中所述患者已经用至少一种化学疗法和/或靶向疗法诸如酪氨酸激酶抑制剂进行预防治疗。

12. 根据权利要求9或10所述的用于所述用途的化合物, 其中所述患者已经用一至三种化学疗法和/或一种或多种靶向疗法进行预防治疗, 所述预防治疗的范围为1至8种先前抗癌治疗。

13. 根据权利要求1至12中任一项所述的用于所述用途的化合物, 其中所述患者已经接受过不多于3种先前的抗癌疗法线, 未接受过先前的mTOR抑制剂治疗, 并且已经任选地接受先前的化学疗法或CDK4/6抑制剂治疗, 但没有同时接受两者。

14. 根据权利要求1至12中任一项所述的用于所述用途的化合物, 其中所述患者既未接受先前的靶向疗法诸如mTOR或CDK4/6抑制剂, 也未接受先前的SERD疗法诸如氟维司群。

15. 根据权利要求1至14中任一项所述的用于所述用途的化合物, 其中所述患者是女性。

16. 根据权利要求15所述的用于所述用途的化合物, 其中所述患者是绝经后女性。

17. 根据权利要求15所述的用于所述用途的化合物, 其中所述患者是进行绝经诱导用药的绝经前女性。

18. 一种用于治疗转移性或晚期乳腺癌的方法, 所述方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的150-600mg/天的化合物6-(2,4-二氯苯基)-5-[4-[(3S)-1-(3-氟丙基)吡咯烷-3-基]氧基苯基]-8,9-二氢-7H-苯并[7]轮烯-2-甲酸或其药学上可接受的盐。

19. 一种药物组合物, 所述药物组合物包含150至600mg的6-(2,4-二氯苯基)-5-[4-

[(3S)-1-(3-氟丙基)吡咯烷-3-基]氧基苯基]-8,9-二氢-7H-苯并[7]轮烯-2-甲酸或其药学上可接受的盐,以及至少一种药学上可接受的赋形剂。

20. 一种用于治疗转移性或晚期乳腺癌的方法,所述方法包括向有需要的患者施用根据权利要求19所述的药物组合物。

21. 一种制品、包装或施用单元,所述制品、包装或施用单元包含:

-包装材料;

-根据权利要求19所述的药物组合物;和

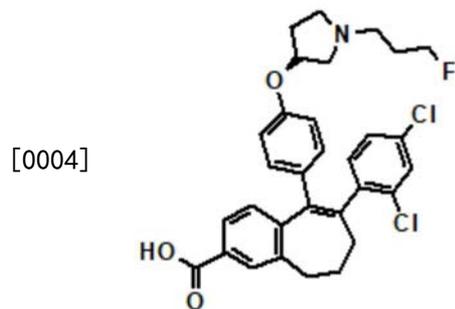
-包含在所述包装材料内的标签或包装插页,所述标签或包装插页指示以150至600mg/天的6-(2,4-二氯苯基)-5-[4-[(3S)-1-(3-氟丙基)吡咯烷-3-基]氧基苯基]-8,9-二氢-7H-苯并[7]轮烯-2-甲酸或其药学上可接受的盐的剂量向患者施用所述药物组合物,用于治疗转移性或晚期乳腺癌。

用于转移性或晚期乳腺癌患者的6-(2,4-二氯苯基)-5-[4-  
[(3S)-1-(3-氟丙基)吡咯烷-3-基]氧基苯基]-8,9-二氢-7H-  
苯并[7]轮烯-2-甲酸

[0001] 本文提供了化合物6-(2,4-二氯苯基)-5-[4-[(3S)-1-(3-氟丙基)吡咯烷-3-基]氧基苯基]-8,9-二氢-7H-苯并[7]轮烯-2-甲酸或其药学上可接受的盐,以150至600mg/天的剂量用于治疗转移性或晚期乳腺癌。

[0002] 雌激素受体 $\alpha$  (ESR1) 在大多数乳腺肿瘤中表达,使得它们能够对雌激素的促有丝分裂作用有反应。

[0003] 6-(2,4-二氯苯基)-5-[4-[(3S)-1-(3-氟丙基)吡咯烷-3-基]氧基苯基]-8,9-二氢-7H-苯并[7]轮烯-2-甲酸,下文称为“化合物(1)”,表示如下:



[0005] 此化合物是选择性雌激素受体降解剂 (SERD), SERD具有完全雌激素受体拮抗剂特性并且加速雌激素受体的蛋白酶体降解。它连同其治疗特性(包括乳腺癌)披露于国际专利申请WO 2017/140669中。

[0006] 现在已经发现化合物(1)可以以150至600mg/天的剂量用于人类患者用于治疗转移性或晚期乳腺癌(这是最严重的癌症阶段(晚期))。晚期乳腺癌在本文中定义为这样的癌症,其中肿瘤不在局部区域(即,它在原发肿瘤位置之外),或者如果它在局部区域则它不能通过手术切除。转移性乳腺癌在本文中定义为已经扩散到身体的其他部位,诸如肝、肺、骨骼、脑和/或其他部位的癌症。

[0007] 在一个实施方案中,化合物(1)或其药学上可接受的盐以400至600mg/天的剂量,更特别地以400mg/天的剂量用于治疗转移性或晚期乳腺癌。

[0008] 本文还提供了一种药物组合物,所述药物组合物包含150至600mg的化合物(1)或其药学上可接受的盐,以及至少一种药学上可接受的赋形剂。在一个实施方案中,所述药物组合物包含400至600mg的化合物(1)或其药学上可接受的盐,以及至少一种药学上可接受的赋形剂。在另一个实施方案中,所述药物组合物包含400mg的化合物(1)或其药学上可接受的盐,以及至少一种药学上可接受的赋形剂。所述药学上可接受的赋形剂选自本领域技术人员已知的惯用赋形剂。更具体地,所述赋形剂选自呈任何形式(液体溶液、分散体或悬浮液、片剂、胶囊等)的可用于口服施用的那些。

[0009] 本文还提供了一种治疗转移性或晚期乳腺癌的方法,所述方法包括向有需要的患者(更特别地人类患者)施用如上所述的药物组合物。

[0010] 本文还提供了一种治疗转移性或晚期乳腺癌的方法,所述方法包括向有需要的受

试者施用治疗有效量的化合物(1)或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中,本发明涉及一种治疗转移性或晚期乳腺癌的方法,所述方法包括以150至600mg/天的剂量向有需要的受试者施用化合物(1)或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中,本发明涉及一种治疗转移性或晚期乳腺癌的方法,所述方法包括以400至600mg/天、更特别地以400mg/天的剂量向有需要的受试者施用化合物(1)或其药学上可接受的盐。

[0011] 本文还提供了一种制品、包装或施用单元,所述制品、包装或施用单元包含:

[0012] -包装材料;

[0013] -以上所定义的药物组合物;和

[0014] -包含在所述包装材料内的标签或包装插页,所述标签或包装插页指示以150至600mg/天的化合物(1)或其药学上可接受的盐的剂量,更特别地以400至600mg/天的剂量,甚至更特别地以400mg/天的剂量向患者施用所述药物组合物用于治疗转移性或晚期乳腺癌。

[0015] 本文还提供了150至600mg的剂量的化合物(1)或其药学上可接受的盐,用于制造可用于治疗转移性或晚期乳腺癌的药剂。在另一个实施方案中,本文提供了400至600mg的剂量的化合物(1)或其药学上可接受的盐,用于制造可用于治疗转移性或晚期乳腺癌的药剂。在另一个实施方案中,本文提供了400mg的剂量的化合物(1)或其药学上可接受的盐,用于制造可用于治疗转移性或晚期乳腺癌的药剂。

[0016] 在另一个实施方案中,通过口服途径施用化合物(1)或其药学上可接受的盐。

[0017] 本文所述的剂量表示为净剂量,即每天和每名患者活性成分的总剂量。此类净剂量可以在24小时时间段期间以一次或多次,更特别地随时间推移以一次或以两次施用。

[0018] 在另一个实施方案中,所述乳腺癌是雌激素受体阳性癌症(ER阳性乳腺癌)。

[0019] 在另一个实施方案中,所述乳腺癌是人表皮生长因子受体2(HER2)阴性癌症。

[0020] 在另一个实施方案中,所述乳腺癌是雌激素受体阳性、人表皮生长因子受体2阴性癌症。

[0021] 在另一个实施方案中,所述乳腺癌是晚期癌症。

[0022] 在另一个实施方案中,所述乳腺癌是转移性癌症。

[0023] 在另一个实施方案中,所述癌症是具有野生型雌激素受体的癌症。

[0024] 在另一个实施方案中,所述癌症是具有雌激素受体功能失调的癌症,所述雌激素受体功能失调关于但不限于:雌激素受体的至少一种表观遗传和遗传改变,诸如突变、扩增、剪接变体。

[0025] 在另一个实施方案中,所述癌症是具有突变雌激素受体的癌症。

[0026] 在另一个实施方案中,所述患者是女性。

[0027] 在另一个实施方案中,所述患者是绝经后女性。

[0028] 在另一个实施方案中,所述患者是进行绝经诱导用药的绝经前女性;所述用药通常是促性腺激素释放激素,更特别地促黄体激素释放激素激动剂,诸如布舍瑞林或戈舍瑞林。

[0029] 在另一个实施方案中,所述患者用化合物(1)作为二线、三线或后续线治疗进行治疗。

[0030] 在另一个实施方案中,所述患者已经用1至8种用于转移性或晚期乳腺癌的抗癌治

疗进行预治疗。在另一个实施方案中,所述患者已经用1至6种用于转移性或晚期乳腺癌的抗癌治疗进行预治疗。在另一个实施方案中,所述患者已经用2种用于转移性或晚期乳腺癌的抗癌治疗进行预治疗。

[0031] 在另一个实施方案中,所述患者已经用至少一种用于转移性或晚期乳腺癌的内分泌疗法治疗进行预治疗。常用作内分泌疗法的药物种类包括选择性雌激素受体调节剂(SERM),诸如他莫昔芬;芳香酶抑制剂(AI),诸如来曲唑、阿那曲唑或依西美坦;和选择性雌激素受体下调剂(SERD),诸如氟维司群。

[0032] 更特别地,所述患者在所述内分泌疗法后表现出疾病进展或复发。

[0033] 在另一个实施方案中,所述患者已经用所述内分泌疗法预治疗至少6个月。

[0034] 在另一个实施方案中,所述患者已经用至少一种用于转移性或晚期乳腺癌的内分泌疗法治疗进行预治疗,以及用至少一种化学疗法和/或靶向疗法,诸如酪氨酸激酶抑制剂,包括mTOR和CDK4/6抑制剂进行预治疗。

[0035] 在又一个实施方案中,所述患者已经用至少一种用于转移性或晚期乳腺癌的内分泌疗法治疗进行预治疗,以及用至少一种但不超过三种(即一至三种)化学疗法和/或一种或多种靶向疗法进行预治疗。

[0036] 在又一个实施方案中,所述患者已经用至少一种用于转移性或晚期乳腺癌的内分泌疗法治疗进行预治疗,以及用至少一种但不超过三种(即一至三种)化学疗法和/或一种或多种靶向疗法进行预治疗,所述预治疗的范围为1至8种先前抗癌治疗。

[0037] 在又一个实施方案中,结合本文所述的任何实施方案,所述患者已经用不多于一种的CDK4/6抑制剂的治疗进行预治疗。

[0038] 化学疗法在本文中定义为通过抑制有丝分裂(细胞分裂),因此充当细胞毒性治疗,而以非特异性方式起作用的抗癌药物。

[0039] 内分泌疗法或激素疗法在本文中定义为具有特定遗传靶标的治疗,所述治疗抑制来自激素,尤其是内分泌激素(针对乳腺癌的雌激素)的促生长信号。相比之下,抑制生长信号(像与受体酪氨酸激酶相关的那些)被称为靶向疗法,所述疗法通过干扰致癌作用和肿瘤生长所需的特定靶向分子来阻止癌细胞的生长。

[0040] 在另一个实施方案中,在深度预治疗的患者(用靶向疗法和先前氟维司群预治疗的患者,更特别地在晚期环境中用中值为2种的先前抗癌疗法(范围为1-8种)预治疗的患者)中在转移性或晚期乳腺癌的治疗中以150至600mg/天的剂量使用化合物(1)提供了这样一种临床受益率,基于间接文献比较,所述临床受益率类似于当向未进行先前靶向疗法也未进行先前氟维司群治疗的患者施用氟维司群时观察到的临床受益率。在另一个实施方案中,化合物(1)的所述临床受益率是约36%,更具体地是35.6%。在本文中,所述临床受益率(CBR)被定义为对用化合物(1)的治疗达到CR(完全反应)、PR(部分反应)和延长的SD(疾病稳定24周或更长时间)的患者的百分比。它代表在所述治疗下肿瘤缩小或保持稳定的患者。

[0041] 在另一个实施方案中,在进行不多于3种先前的抗癌疗法线的患者(所述患者未接受先前的mTOR抑制剂治疗,并且已经任选地接受先前的化学疗法或CDK4/6抑制剂治疗,但没有同时接受两者)中,在转移性或晚期乳腺癌的治疗中以150至600mg/天的剂量使用化合物(1)提供了如上所定义的临床受益率,基于间接文献比较,与当向未进行先前靶向疗法也未进行先前氟维司群治疗的患者施用氟维司群时观察到的临床受益率相比,所述如上所定

义的临床受益率增加。在另一个实施方案中,化合物(1)的所述临床受益率是约47%,更具体地是46.9%。

[0042] 在另一个实施方案中,在既没有先前的靶向疗法(诸如mTOR或CDK4/6抑制剂)也没有先前的SERD疗法(诸如氟维司群)的患者中,在转移性或晚期乳腺癌的治疗中以150至600mg/天的剂量使用化合物(1)提供了如上所定义的临床受益率,基于间接文献比较,与在此类患者中用氟维司群观察到的临床受益率相比,所述如上所定义的临床受益率增加。在另一个实施方案中,化合物(1)的所述临床受益率是约64%,更具体地是64.3%。

[0043] 上述所有的实施方案可以与关于以下的本文所述的任何特征合并:用于转移性或晚期乳腺癌中的治疗用途的化合物(1);治疗转移性或晚期乳腺癌的方法,其包括施用化合物(1);包含化合物(1)的药物组合物;和包含所述药物组合物的制品、包装或施用单元。

[0044] 以下实施例示出了用化合物(1)在转移性或晚期乳腺癌患者中获得的药理学和临床结果。

#### 附图说明:

[0045] 图1:在先前的治疗施用后16-25小时(两名患者为10小时,用\*指示)进行的治疗后<sup>18</sup>FES-PET扫描。

[0046] 缩写列表:

[0047]	AE	不良事件
[0048]	BID	一天两次(每天两次)
[0049]	BOR	最佳总体反应
[0050]	CBR	临床受益率
[0051]	CI	置信区间
[0052]	COD	截止日期
[0053]	CR	完全反应
[0054]	CT	计算机断层摄影
[0055]	CV	变异系数
[0056]	DL	剂量水平
[0057]	DLT	剂量限制性毒性
[0058]	eCRF	电子病历报告表
[0059]	ECOG PS	东部肿瘤协作组(ECOG)体能状态
[0060]	ER	雌激素受体
[0061]	ESR1	雌激素受体1
[0062]	FDG	氟脱氧葡萄糖
[0063]	FES	氟雌二醇
[0064]	FFPE	福尔马林固定且石蜡包埋
[0065]	FSH	卵泡刺激激素
[0066]	GnRH	促性腺激素释放激素
[0067]	HER2	人表皮生长因子受体2
[0068]	ICR	独立中心审查

[0069]	IHC	免疫组织化学
[0070]	MAD	最大施用剂量
[0071]	MedDRA PT	监管活动医学词典, 首选术语
[0072]	MTD	最大耐受剂量
[0073]	NCI-CTCAE	国家癌症研究所通用不良事件术语标准
[0074]	ORR	客观反应率
[0075]	PD	药效学
[0076]	PET	正电子发射断层摄影
[0077]	PK	药代动力学
[0078]	PR	部分反应
[0079]	QD	一天一次(每天一次)
[0080]	RD	推荐剂量
[0081]	RECIST	实体瘤反应评价标准
[0082]	SAE	严重不良事件
[0083]	SD	疾病稳定
[0084]	SUV	标准化摄取值
[0085]	TEAE	治疗中出现的不良事件

#### [0086] 1: 方案

[0087] 对于在患有雌激素受体阳性晚期乳腺癌的绝经后女性中以单一疗法口服施用的化合物(1)的安全性、功效、药代动力学和药效学评价的1/2期研究(TED14856)。

[0088] 此研究的目标是评价递增剂量的化合物(1)的安全性特征、功效、药代动力学(PK)和药效学(PD)。这是一项开放标签、非比较的1/2期研究,由几个部分构成;在本文中,我们关注针对以单一疗法施用的化合物(1)的研究的前两个部分(剂量递增和剂量扩展部分)。

#### [0089] 1-1: 研究目标

##### [0090] - 主要目标:

[0091] 剂量递增(A部分): 评估以单一疗法向患有雌激素受体(ER)阳性和人表皮生长因子受体2(HER2)阴性晚期乳腺癌的绝经后女性施用的化合物(1)的剂量限制性毒性(DLT)的发生率并且确定最大耐受剂量(MTD)以及推荐剂量(RD)。

[0092] 剂量扩展(B部分): 在患有ER-阳性和HER2阴性晚期乳腺癌的绝经后女性中,根据实体瘤反应评价标准(RECIST) v1.1使用客观反应率(ORR)评估以单一疗法施用的化合物(1)RD的抗肿瘤活性,由ICR确定。RECIST(实体瘤反应评价标准)是一组公布的规则,其定义癌症患者的肿瘤在治疗期间何时改善(“反应”)、保持不变(“稳定”)或恶化(“进展”)。

##### [0093] - 次要目标:

[0094] . 表征化合物(1)的总体安全性特征。

[0095] . 表征化合物(1)的药代动力学(PK)特征。

[0096] . 在A部分中根据RECIST v1.1使用ORR评价以单一疗法施用的化合物(1)的抗肿瘤活性,并且在A部分和B部分中评价临床受益率(CBR, 完全反应[CR]、部分反应[PR]和疾病稳定[SD] ≥ 24周)。

[0097] . 在基线时和治疗期间根据雌激素受体1(ESR1)基因突变状态(突变型和野生型)

在B部分中评价ORR和CBR (CR、PR和SD $\geq$ 24周)。

[0098] .在B部分中评价首次肿瘤反应(CR或PR)的时间。

[0099] .在A部分中随着化合物(1)的剂量增加,用正电子发射断层摄影(PET)扫描[ $^{18}$ F]氟雌二醇( $^{18}$ FES)摄取(下文中的“ $^{18}$ FES-PET”)评价残留ER可用性。

[0100] .在A部分中评估食物对化合物(1)的PK的影响。

[0101] .使用4 $\beta$ -OH胆固醇评估化合物(1)对CYP3A(细胞色素P450 3A)的潜在诱导/抑制作用(A部分和B部分)。

[0102] -探索性目标:

[0103] .评价PK/药效学(PD)关系。

[0104] .评价靶接合:在至少10名患者中在推荐剂量下通过肿瘤再次活检确认ER降解(B部分)。

[0105] .通过循环游离DNA(cfDNA)分析确定肿瘤随时间(基线和治疗结束时[EOT])变化的基因突变特征。

[0106] .评价肿瘤中随时间变化的其他乳腺癌生物标志物,诸如Ki67、Bcl-2、PgR、ET和肿瘤基因表达特征(A部分和B部分)。

[0107] .在剂量递增期间用FDG(氟脱氧葡萄糖)PET/CT(计算机断层摄影)评估转移的程度(A部分)。

[0108] 1-2:研究设计

[0109] 这是一项对以单一疗法口服施用的化合物(1)的开放标签、非比较、剂量递增和剂量扩展的安全性、功效、PK和PD评价研究。每天向患有ER阳性和HER2阴性晚期乳腺癌的绝经后女性给予化合物(1)。

[0110] A部分:评价以单一疗法施用的化合物(1)的安全性、PK和PD的剂量递增研究,包括初步食物效应子研究。

[0111] B部分:评价以RD施用的化合物(1)(来自A部分)的功效、安全性、PK和PD的剂量扩展研究。

[0112] 在适当时成立研究委员会,包括主要研究人员、发起人临床团队和特设专家。研究委员会在研究委员会会议期间,根据他们对整个安全性特征、 $^{18}$ FES-PET结果(仅A部分)和PK特征的了解,决定是否递增(或不递增)至下一个剂量水平。

[0113] A) 剂量递增(A部分)

[0114] 剂量递增以每天一次(QD)时间表开始,起始剂量为20mg/天。预期剂量递增将根据下表A继续进行。不允许在患者内剂量递增。

[0115] 表A:A部分的化合物(1)剂量水平

	剂量水平 (DL) <sup>a</sup>	化合物 (1) (mg)
[0116]	<i>DL(-1) QD</i>	10, 每天一次
	DL1 QD	20, 每天一次
	<i>DL1bis QD</i>	50, 每天一次
	DL2 QD	100, 每天一次
	<i>DL2bis QD</i>	150, 每天一次
	DL3 QD	200, 每天一次
	DL4 QD	400, 每天一次
	DL4bis BID	200, 每天两次
	DL5 QD	600, 每天一次
	DL5bis BID	300, 每天两次
<i>a</i> 可以在发起人与研究人员 (研究委员会) 达成一致后测试另外的中等或更高剂量水平。在研究期间可以添加BID施用时间表, 起始剂量将是与QD时间表中最高清除DL相同的剂量强度的DL。在研究期间可以添加其他施用时间表。		

[0117] 此研究的A部分是使用3+3概念设计的: 在每个剂量水平治疗3至6名患者, 根据在前3名患者中观察到的DLT而定。如果前3名可评价患者中有一名在周期1期间经历了DLT, 则此群组将扩展至总共至多6名患者。如果在给定剂量水平下3名患者中少于1名或6名患者中少于2名经历DLT, 则剂量递增继续进行至下一个剂量水平。

[0118] 此外, <sup>18</sup>FES-PET扫描应当适用于所有DLT可评价患者, 并且根据DL1和DL2的结果, 可以探索中间剂量水平 (DL1bis和DL2bis)。从这两个剂量水平DL1bis和DL2bis开始, 不应当跳过下一个剂量水平 (分别为DL2和DL3)。

[0119] 在随后的剂量水平 ( $\geq$ DL3) 下, 可以根据研究委员会的建议, 根据安全性、<sup>18</sup>FES-PET扫描结果 (如果所有患者具有 $>90\%$ 的靶标抑制) 和PK参数测试其他中等或更高的剂量水平。

[0120] 给定群组的第二名和第三名患者仅在第一名患者接受了至少1周的化合物 (1) 且没有DLT时才入组。在跟踪当前剂量水平下治疗的至少3名患者至少1个周期持续时间 (即28天) 并且可针对DLT评估进行评价之前, 不能继续进行下一个剂量水平的入组。

[0121] 在DLT观察期结束前因DLT以外的任何原因提前停止研究治疗的患者被替换。

[0122] 通常, 当达到最大施用剂量 (MAD) 时, 停止剂量递增, MAD被定义为在周期1时  $\geq 33\%$  (至多6名患者中的2名) 可评价患者已经经历DLT时的剂量。

[0123] MTD被定义为最多6名患者中不超过1名患者经历DLT的最高剂量水平。通常, MTD是低于MAD的一个剂量水平, 或者如果未达到MAD, 则是测试的最高剂量。

[0124] 尽管剂量递增过程以治疗周期1期间的安全性评价为指导, 但是根据研究委员会的建议, 剂量递增和剂量选择决定 (即给定剂量水平的扩展、中间剂量水平) 也考虑在后续施用后观察到的积累或不可逆毒性, 以及任何其他相关信息。

[0125] 扩展群组的RD主要基于安全性数据, 但是也基于目标饱和度、PK和PK/PD数据。如果在MAD下不存在DLT的情况下无法确定MTD, 则还需要考虑重复施用后的PK、通过<sup>18</sup>FES-PET成像和ER占有率的PK/PD测量的靶标占有率的抑制水平以及任何其他相关信息, 以选择RD并且决定将研究扩展到它的其他部分。RD应可能比在此剂量水平下基于<sup>18</sup>FES-PET扫描显示 $>90\%$ 靶标抑制的剂量水平高至少2个剂量水平, 除非在此剂量下存在DLT, 在这种情况下,

RD可以是达到>90%抑制的任何剂量。

[0126] 在提供与最高清除QD剂量水平(600mg)相同的剂量强度的剂量水平下对6名DLT可评价患者探索每天两次(BID)方案:300mg,每天服用两次,间隔12小时(即2x 300mg±1小时)。可以探索其他剂量,诸如200mg,每天服用两次,间隔12小时。在这种情况下,6名DLT可评价患者在此剂量水平下入组。

[0127] 初步食物效应:在A部分中的治疗的所有患者中,在周期1的第3天,在中度脂肪早餐的情况下,在药物施用后,通过PK采样评估初步食物效应。A部分中的所有其他给药均在空腹条件下进行。如果QD给药方案的结果允许得出结论,则不对所探索的其他给药方案(例如,BID)实施此过程。

[0128] B) 剂量扩展(B部分)

[0129] 当QD方案的剂量递增阶段结束时,研究委员会为扩展群组(B部分)提出RD,在此RD下总共治疗78名患者。当治疗45名患者时,基于ORR(根据RECIST v1.1)计划中期分析,以便根据预设标准决定计划的另外的患者的招募是否是合理的(参见统计学考虑)。如果A部分中用BID给药方案的结果在安全性、PK、暴露、初步功效和任何其他相关信息(诸如来自用QD方案治疗的患者的数据)方面令人感兴趣,并且保证进一步调查,则可以在另外的扩展子部分中测试BID方案,其中共有56名患者根据来自A部分的推荐BID方案进行治疗。在这种情况下,在治疗29名患者时,基于ORR(根据RECIST v1.1)计划中期分析,以便根据预设标准决定计划的总患者的招募是否是合理的。

[0130] 1-3:研究群体

[0131] 纳入标准

[0132] I 01. 患者是如通过以下中的一种定义的绝经后女性:

[0133] a. >60岁的女性

[0134] b. ≤60岁的女性:

[0135] -在未接受化学疗法、他莫昔芬和托瑞米芬的情况下,在登记前自然停止月经>12个月;

[0136] -或在登记前停止月经的持续时间≤12个月或继发于子宫切除术,并且根据机构标准具有在绝经后范围内的卵泡刺激激素(FSH)水平(或如果机构范围不可用,则>34.4IU/L);

[0137] -或在登记前已经接受激素替代疗法但是已经停止这种治疗,并且根据机构标准FSH水平在绝经后范围内(或如果机构范围不可用,则>34.4IU/L);

[0138] -或处于双侧卵巢切除术后状态;

[0139] -或者是服用促性腺激素释放激素(GnRH)类似物至少6个月(在研究治疗期间继续服用),并且在开始研究治疗之前和治疗期间每月一次的妊娠试验呈阴性的绝经前女性。

[0140] I 02. 具有经组织学或细胞学证实的乳腺癌诊断的患者,并且有证据表明局部晚期不适合放射疗法或出于治愈性意图的手术、无法手术和/或转移性疾病。

[0141] I 03. 原发性肿瘤或任何转移部位都必须呈ER阳性(通过免疫组织化学(IHC)染色的肿瘤细胞>1%)。

[0142] I 04. 原发性肿瘤或任何转移部位必须依据IHC(0,1+)是HER2非过表达的,或者按照美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology)指南基于<4.0个信号/

细胞的单探针平均HER2拷贝数或<2的双探针HER2/17号染色体着丝粒探针(CEP17)比率以及<4.0个信号/细胞的平均HER2拷贝数,是原位杂交阴性的。

[0143] I 05. 允许针对晚期/转移性疾病的先前化学疗法(注意:在此研究中,抗体药物缀合物[ADC]被视为化学疗法):

[0144] -在A部分(剂量递增)中,患者必须接受不多于3种先前的化学治疗方案。

[0145] -在B部分(剂量扩展)中,患者必须接受不多于1种先前的化学治疗方案。

[0146] I 06. 患有晚期乳腺癌的患者必须接受至少6个月的先前的内分泌疗法。在 $\geq 24$ 个月前开始的辅助内分泌疗法期间复发,或在辅助内分泌疗法完成后<12个月复发的患者是合格的。

[0147] I 07. 年龄 $\geq 18$ 岁。

[0148] I 08. 依据RECIST v1.1可测量的病变。

[0149] I 09. 患者能够理解知情同意书并且遵守方案,并且在任何研究(特定筛选程序或评价)之前签署了知情同意书(ICF)。

[0150] 仅A部分:

[0151] I 10. 进入研究的患者必须同意经历:

[0152] a. 两次 $^{18}\text{F}$ ES-PET/计算机断层摄影(CT)成像扫描,一次在基线时,并且一次在研究治疗摄入的第11天与第15天之间,以及

[0153] b. 两次FDG PET/CT,一次在基线时并且一次在FES-PET前的研究治疗摄入的第11天与第15天之间,以及

[0154] c. 配对活检(治疗前和治疗期间):对于基线样品,可以使用福尔马林固定且石蜡包埋(FFPE)的存档活检样品(研究治疗开始前过去3个月内),但是优选收集来自原发性肿瘤或复发或转移的新鲜活检。建议在治疗期间肿瘤对于活检可及的任何可能时间,在与基线活检相同的位置处收集周期2结束时的活检。

[0155] 仅B部分:

[0156] I 11. 对于同意进行配对活检(治疗前和治疗期间)的患者:对于基线样品,可以使用福尔马林固定且石蜡包埋(FFPE)的存档活检样品(研究治疗开始前过去3个月内),但是优选收集来自原发性肿瘤或复发或转移的新鲜活检。建议在治疗期间肿瘤对于活检可及的任何时间,在与基线活检相同的位置处收集周期2结束时的治疗活检。

[0157] 排除标准:

[0158] 与研究方法学相关的通用排除标准:

[0159] E 01. 东部肿瘤协作组(ECOG)体能状态 $\geq 2$ 。

[0160] E 02. 明显的伴随疾病,包括在研究人员或发起人看来会对患者参与研究造成不利影响的精神病症。

[0161] E 03. 潜在影响化合物(1)的吸收的病史或持续存在的胃肠障碍。患者无法正常吞咽和服用胶囊。可预见的口服治疗依从性差。

[0162] E 04. 任何与人类免疫缺陷病毒(HIV)相关的恶性肿瘤;或未消退的病毒性肝炎。

[0163] E 05. 预期寿命少于3个月的患者。

[0164] E 06. 无论何种原因(包括医疗或临床病症),由研究人员判断不适于参与的患者,或可能有不遵守研究程序(即,不愿意和不能遵守排定的访视、药物施用计划、实验室测试、

其他研究程序和研究限制) 的风险的患者。

[0165] E 07. 在首次研究治疗施用前4周内进行过大大手术。

[0166] E 08. 患有任何其他癌症的患者。然而, 患者已经无病存活>3年的充分治疗的基底细胞或鳞状细胞皮肤癌或原位宫颈癌或任何其他癌症是允许的。

[0167] E 09. 患者是直接参与方案实施的研究人员或任何副研究人员、研究助理、药剂师、研究协调员或其他工作人员或其亲属。

[0168] 仅A部分:

[0169] E 10. 仅患有肝转移的患者。

[0170] 与疾病相关的排除标准:

[0171] E 11. 患有已知脑转移、软脑膜癌病或/和脊髓压迫症的患者。患有先前已经完全切除或辐照的脑转移的患者是合格的, 条件是在治疗的4周内未观察到进展或复发。

[0172] E 12. 在首次研究治疗施用前小于2周(如果抗癌药剂是抗体, 则小于4周) 用抗癌药剂(包括研究药物) 进行治疗。

[0173] E 13. 在首次研究药物施用前用除氟维司群外的另一种选择性ER下调剂(SERD) 进行先前的治疗, 其需要至少6周的清除期。

[0174] E 14. 血液学功能不足, 包括嗜中性粒细胞 $<1.5 \times 10^9/L$ ; 血小板计数 $<100 \times 10^9/L$ 。

[0175] E 15. 凝血酶原时间: 如果接受会影响PT/INR的抗凝剂, 则国际归一化比率是正常值上限(ULN) 的>1.5倍或超出治疗范围。

[0176] E 16. 肾功能不足, 其中血清肌酐 $\geq 1.5 \times \text{ULN}$ 或在1.0与 $1.5 \times \text{ULN}$ 之间, 并且 $\text{eGFR} < 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ , 如使用缩减的肾病饮食调整配方所估计, 参见下文(GFR表示肾小球滤过率并且Src表示血清肌酐):

[0177]  $\text{GFR (mL/min/1.73m}^2) = 175 \times (\text{Scr})^{-1.154} \times (\text{年龄})^{-0.203} \times (0.742, \text{如果是女性}) \times (1.212, \text{如果是非裔美国人})$ 。

[0178] E 17. 肝功能: 天冬氨酸转氨酶(AST)  $>3 \times \text{ULN}$  (正常值上限), 或丙氨酸转氨酶(ALT)  $>3 \times \text{ULN}$ 。碱性磷酸酶(ALP) 高达2级(2.5至 $5 \times \text{ULN}$ ),  $\gamma$  谷氨酰转移酶(GGT) 高达2级(2.5至 $5 \times \text{ULN}$ ) 仅在如研究人员所判断与骨骼和/或肝转移的存在相关时才是可接受的。总胆红素 $>1.5 \times \text{ULN}$ 。

[0179] E 18. 患有吉尔伯特病的患者。

[0180] E 19. 根据国家癌症研究所通用不良事件术语标准(NCI-CTCAE) v4.03,  $<2$ 级的任何未消退的先前治疗相关毒性, 脱发除外。

[0181] E 20. 在首次研究治疗施用前2周或5个消除半-衰期(以最长者为准) 内, 使用有可能抑制UGT的药物(包括但不限于阿扎那韦和丙磺舒) 的治疗, 以及作为P-gp敏感性底物的治疗(包括但不限于达比加群、地高辛和非索非那定)。

[0182] E 21. a. 在所有研究部分中: 在首次研究治疗施用前2周或5个消除半衰期(以最长者为准) 内, 使用强和适度CYP3A和CYP2C8诱导剂的治疗(参见下文列表)。

[0183] b. 在A部分和B部分中, 在具有4 $\beta$ -OH胆固醇评估的患者中: 在首次研究治疗施用前2周或5个消除半衰期(以最长者为准) 内, 使用强和适度CYP3A抑制剂的治疗。

[0184] E 22. 多于1种基于晚期CDK4/6抑制剂的先前疗法。

[0185] 强和适度CYP3A4诱导剂列表:

[0186] 下表摘自华盛顿大学的2017年1月的药物-药物相互作用数据库(www.druginteractioninfo.org)。

[0187] 在下表中,AUC表示血浆浓度相对于时间下的面积。

强CYP3A抑制剂			
CYP3A抑制剂	沉淀剂治疗类别	受害药(口服,除非另外指定)	AUC比
强效CYP3A抑制剂(产生底物AUC比>5)			
[0188] 特拉匹韦	抗病毒药物	咪达唑仑	13,5
茚地那韦/RIT	蛋白酶抑制剂	阿芬太尼	36,50
替拉那韦/RIT	蛋白酶抑制剂	咪达唑仑	26,91
利托那韦	蛋白酶抑制剂	咪达唑仑	26,41
可比司他(GS-9350)	无	咪达唑仑	19,03
茚地那韦	蛋白酶抑制剂	伐地那非	16,25
酮康唑	抗真菌药物	咪达唑仑	15,90
三乙酰竹桃霉素	抗生素	咪达唑仑	14,80
沙奎那韦/RIT	蛋白酶抑制剂	咪达唑仑	12,48
伊曲康唑	抗真菌药物	咪达唑仑	10,80
伏立康唑	抗真菌药物	咪达唑仑	9,63
咪拉地尔	钙通道阻滞剂	咪达唑仑	8,86
克拉霉素	抗生素	咪达唑仑	8,39
达诺瑞韦/RIT	抗病毒药物	咪达唑仑	13,42
洛匹那韦/RIT	蛋白酶抑制剂	阿芬太尼	11,47
埃替拉韦/RIT	艾滋病的治疗	咪达唑仑	12,80
泊沙康唑	抗真菌药物	咪达唑仑	6,23
泰利霉素	抗生素	咪达唑仑	6,2
西柚汁DS	食品	咪达唑仑	5,95
考尼伐坦	利尿剂	咪达唑仑	5,76
奈法唑酮	抗抑郁药	咪达唑仑	5,44
奈非那韦	蛋白酶抑制剂	咪达唑仑	5,29
沙奎那韦	蛋白酶抑制剂	咪达唑仑	5,18
强CYP3A抑制剂			
CYP3A抑制剂	沉淀剂治疗类别	受害药(口服,除非另外指定)	AUC比
强效CYP3A抑制剂(产生底物AUC比>5)			
[0189] 波普瑞韦	抗病毒药物	咪达唑仑	5,05
艾代拉利司	激酶抑制剂	咪达唑仑	5,15
LCL161	癌症治疗	咪达唑仑	8,80
VIEKIRA PAK	抗病毒药物	他克莫司	55,76

中度CYP3A抑制剂			
CYP3A抑制剂	沉淀剂治疗类别	受害药 (口服, 除非另外指定)	AUC比
中度CYP3A抑制剂 (AUC比 $\geq 2$ 且 $< 5$ )			
红霉素	抗生素	咪达唑仑	4,99
氟康唑	抗真菌药物	咪达唑仑	4,93
阿扎那韦/RIT	蛋白酶抑制剂	马拉韦罗	4,90
地瑞那韦	蛋白酶抑制剂	沙奎那韦	4,90
地尔硫卓	钙通道阻滞剂	咪达唑仑	4,06
地瑞那韦/RIT	蛋白酶抑制剂	西地那非	4,00
决奈达隆	抗心律失常药	辛伐他汀	3,66
克唑替尼	激酶抑制剂	咪达唑仑	3,65
阿扎那韦	蛋白酶抑制剂	马拉韦罗	3,57
GSK2647544	阿尔茨海默病和痴呆症	辛伐他汀	3,30
阿瑞匹坦	止吐药	咪达唑仑	3,29
卡索吡坦	止吐药	咪达唑仑	3,13
安普那韦	蛋白酶抑制剂	利福布汀	2,93
法达瑞韦	抗病毒药物	咪达唑仑	2,92
伊马替尼	抗肿瘤剂	辛伐他汀	2,92
维拉帕米	钙通道阻滞剂	咪达唑仑	2,92
奈妥吡坦	止吐药	咪达唑仑	2,44
尼洛替尼	激酶抑制剂	咪达唑仑	2,40
西柚汁	食品	咪达唑仑	2,39
托非索洋	苯并二氮卓类	咪达唑仑	2,36
环孢菌素	免疫抑制剂	咪达唑仑	2,21
ACT-178882	肾素抑制剂	咪达唑仑	2,19
环丙沙星	抗生素	西地那非	2,12
华中五味子 (schisandra sphenanthera)	草药	咪达唑仑	2,05
艾沙康唑	抗真菌药物	咪达唑仑	2,03
西咪替丁	H-2受体拮抗剂	咪达唑仑	2,02
FK1706	中枢神经系统药剂	咪达唑仑	2,01

[0191] 下表摘自华盛顿大学的2019年4月的药物-药物相互作用数据库 (www.druginteractioninfo.org)。

强CYP3A诱导剂					
诱导剂	治疗类别	受害药 (口服, 除非另外指定)	AUC降低%	口服CL增加%	沉淀剂剂量 (口服)
CYP3A的强效诱导剂 (AUC降低 $\geq 80\%$ 或CL增加多于5倍[400%])					
利福平	抗生素	布地奈德	99.7	36904.5	600 mg QD (7天)

强CYP3A诱导剂						
诱导剂	治疗类别	受害药 (口服, 除非另外指定)	AUC降低%	口服CL增加%	沉淀剂剂量 (口服)	
<b>CYP3A的强效诱导剂 (AUC降低≥80%或CL增加多于5倍[400%])</b>						
[0193]	米托坦	其他抗肿瘤药	咪达唑仑	94.5	未提供	最大3.5 g TID (慢性疗法)
	阿伐麦布	其他抗血脂药	咪达唑仑	93.5	未提供	750 mg/天 (7天)
	苯妥英	抗惊厥药	尼索地平	89.5	未提供	200-450 mg/天 (慢性治疗)
	卡马西平	抗惊厥药	喹硫平	86.6	643.1	200 mg TID (26天)
	恩扎鲁胺	抗雄激素药	咪达唑仑	85.9	未提供	160 mg QD (85 ± 3天)
	圣约翰草提取物	草药	咪达唑仑	80.0	未提供	300 mg TID 14天
	利福布汀	抗生素	地拉夫定	未提供	458.0	300 mg QD 14天
	苯巴比妥	抗惊厥药	维拉帕米	76.6	400.9	100 mg QD 21天
<b>中度CYP3A诱导剂</b>						
诱导剂	治疗类别	受害药 (口服, 除非另外指定)	AUC降低%	口服CL增加%	沉淀剂剂量 (口服)	
<b>CYP3A的中度诱导剂 (AUC降低50-80%或CL增加2至5倍[100%-400%])</b>						
[0194]	利托那韦和圣约翰草	无	咪达唑仑	77.2	未提供	利托那韦300 mg BID; 圣约翰草300 mg TID (14天)
	司马西特	阿尔茨海默病治疗	咪达唑仑	76.4	324.6	140 mg QD (10天)
	替拉那韦和利托那韦	蛋白酶抑制剂	沙奎那韦	75.6	未提供	替拉那韦500 mg; 利托那韦200 mg BID (14天)
	波生坦	内皮素受体拮抗剂	西地那非	69	239.8	62.5-125 mg BID 8周
	染料木素	食品	咪达唑仑	13.7	136.9	1000 mg QD (14天)
	利达嗪	抗精神病药	喹硫平	68.7	104.5	100-300 mg QD (15天)
	萘夫西林	抗生素	硝苯地平	62.6	145.1	500 mg, 每天4次, 5天
	他韦林	NNRTI	茚地那韦	61.7	181.2	500 mg TID 14天
	依法韦仑	NNRTI	辛伐他汀酸	60.4	未提供	600 mg QD 28天
	洛匹那韦	蛋白酶抑制剂	安普那韦	59.7	未提供	400 mg BID (4周)
	莫达非尼	精神刺激剂	三唑仑	57.6	35.7	200-400 mg QD 28天
	依曲韦林	NNRTI	西地那非	56.7	未提供	800 mg BID 13.5天
	乐西韦林	NNRTI	咪达唑仑	51.4	105.5	1000 mg BID (14天)

[0195] 下表摘自华盛顿大学的2019年4月的药物-药物相互作用数据库(www.druginteractioninfo.org)。下表中未列出强CYP2C8诱导剂,因为目前尚未确定任何

强CYP2C8诱导剂。

		中度CYP2C8诱导剂			
CYP2C8诱导剂	治疗类别	诱导剂剂量 (口服)	AUC降低或CL增加的最大%	底物 (口服)	
<b>中度诱导剂 (50% ≤ AUC降低 &lt; 80% 或 100% ≤ CL增加 &lt; 400%)</b>					
[0196]	利福平	抗生素	600 mg QD (7天)	79.6	瑞格列奈
			600 mg QD (6天)	66.4	罗格列酮
			600 mg QD (6天)	53.8	吡格列酮
	卡马西平	抗惊厥药	200 mg QD (3天) 然后 BID (21天)	70.3	达沙布韦
	伊洛替尼	癌症治疗	1200 mg QD (19天)	59.0 (PBPK)	瑞格列奈
	激素避孕药	口服避孕药	乙炔雌二醇/诺孕酯 35/250 µg QD (21天)	54.5	达沙布韦

[0197] 由CYP3A代谢的治疗窗口窄的用药:

CYP酶	NTR (窄治疗范围) 底物
[0198] CYP3A	阿芬太尼、环孢菌素、二氢麦角胺、麦角胺、芬太尼、奎尼丁、西罗莫司、他克莫司、西沙必利、阿司咪唑、特非那定、匹莫齐特

[0199] 具有窄治疗范围的CYP底物,即具有如下暴露-反应关系的药物,所述暴露-反应关系表明所述药物的暴露水平通过共施用CYP抑制剂的相对较小增加可能会导致安全性问题。

[0200] 应当谨慎监测用由CYP3A/CYP2B6/CYP2C和/或UGT (尿苷葡萄糖醛酸转移酶) 代谢的以下药物治疗或意图用所述药物治疗的患者中所述药物的功效,因为化合物(1)可能会降低它们的暴露:

药物	治疗类别
[0201] 阿地唑仑	抗焦虑药
阿利吉仑	抗高血压药
阿普唑仑	抗惊厥药~抗焦虑药~催眠药~肌肉松弛药~镇静剂
丁螺环酮	抗焦虑药
卡索吡坦	止吐药
考尼伐坦	利尿剂
达非那新	抗利尿剂
地尔硫卓	抗心绞痛药~抗高血压药~钙通道阻滞剂~血管扩张剂
决奈达隆	抗心律失常药
依巴斯汀	抗组胺药
吉哌隆	抗抑郁药~抗焦虑药
氯胺酮	通用麻醉剂
洛匹那韦	抗病毒药
洛伐他汀	抗胆固醇药
咪达唑仑	麻醉药~通用麻醉药~催眠药~镇静剂
尼索地平	抗高血压药~钙通道阻滞剂
RWJ 51204	抗惊厥药~抗焦虑药
雷帕霉素	抗肿瘤药: 免疫抑制剂~免疫抑制剂

	药物	治疗类别
[0202]	辛伐他汀	抗胆固醇药
	睾酮	雄激素
	三唑仑	抗惊厥药~抗焦虑药~催眠药~肌肉松弛药~镇静剂
	伐地那非	勃起抗功能障碍药~血管扩张剂
	$\alpha$ -硫丹	

[0203] 1-4: 研究治疗

[0204] 通过口服途径并且以在2°C与8°C之间储存的10、50和100mg胶囊的形式施用化合物(1)。

[0205] 在A部分中,在28天周期内以指定的剂量水平施用化合物(1)。对于QD方案,在周期1期间,在空腹条件下在第1天服用一个剂量,第2天不给药,并且从第3天开始重复施用。仅在第3天,在进食条件下服用剂量以评价食物效应,并且然后所有的后续施用均在空腹条件下并且在每天大致相同的时间( $\pm 3$ 小时)服用。根据用初始QD剂量方案得出的结论,允许用其他剂量方案治疗的患者在空腹或进食条件下服用化合物(1)。对于BID方案,将600mg剂量分为两次药物施用:在进食或不进食的情况下一天服用两次300mg,间隔12小时(即2x300mg) $\pm 1$ 小时(一个剂量仅在第1天早上服用,第2天不给药,并且然后从第3天重复BID给药)。

[0206] 在B部分,在28-天的周期内,在空腹或进食条件下,以在A部分中固定的RD从第1天(没有第2天的遗漏)QD服用化合物(1);并且在每天大致相同的时间( $\pm 3$ 小时)给药。如果发现需要,也可以探索BID方案(没有第2天的遗漏)。

[0207] 如果呕吐或遗漏了一个剂量,则患者不应随后再服用所述剂量或在下一次计划剂量时服用2个剂量,并且必须将此信息记录在日记中。

[0208] 建议患者在研究治疗期间并且直到最后一次施用化合物(1)后5天在户外时避免暴露在阳光下,并且穿戴防护服、使用防晒霜和高防晒(例如,因子 $\geq 30$ )唇膏。

[0209] 伴随治疗:

[0210] 伴随用药是患者伴随任何一种或多种研究治疗接受的任何治疗。从知情同意书日期至第一次研究治疗施用、在治疗期和直至最后一次剂量后30天期间的任何时间,患者进行的所有治疗分别被视为先前治疗和伴随治疗,并且应在eCRF的适当屏幕上报告。

[0211] 在研究治疗开始前用GnRH类似物治疗至少6个月以合格的绝经前患者在研究治疗期间必须继续服用此GnRH类似物。

[0212] 应密切监测主要由CYP3A、CYP2B6、CYP2C和/或UGT代谢的药物,因为这些药物的功效可能会通过化合物(1)的伴随使用由于所述化合物在此研究中计划的较高剂量下的潜在诱导作用而降低。应特别注意以下疗法:

[0213] . 质子泵抑制剂(PPI)(即奥美拉唑):在开具处方时,应优选与食物一起摄入化合物(1)。

[0214] . 禁忌与UGT底物一起使用的药物,包括但不限于阿扎那韦和丙磺舒,因为化合物(1)是UGT1A1和UGT1A4的底物。

[0215] . 批准标签指示禁忌或谨慎与CYP3A强效和/或中度诱导剂一起使用的药物的伴随使用,因为化合物(1)可能会减少它们的暴露。

[0216] 在参与此研究时,患者可能没有接受除化合物(1)以外的任何标准或研究性药剂

用于治疗其肿瘤。研究人员可以自行决定给予被认为对患者的福利是必要的,并且预计不会干扰对研究药物的评价的任何用药,但是以下所列的那些除外。

[0217] A部分和B部分中禁止:

[0218] 未授权的全身性抗癌剂或伴随的放射疗法(在研究治疗没有任何改变的情况下,允许进行局部放射疗法用于疼痛控制)。

[0219] 在草药和食品中,建议在治疗期间避免食用圣约翰草和染料木素。

[0220] 在研究治疗期间,患者应避免直接暴露在自然或人造阳光下。

[0221] 以下疗法,因为它们可能会使化合物(1)的暴露增加多于2-倍):抗病毒剂(阿扎那韦、洛匹那韦)、抗真菌剂(酮康唑)、抗氧化剂(槲皮素)、强和适度CYP3A4和CYP2C8诱导剂(参见上文列表)。应当避免作为P-gp底物的药物(达比加群、地高辛、非索非那定)。

[0222] 此外,对于在研究中包括完整PK采样的12名患者:在周期1开始前2周和周期1期间,不允许开始使用已知强和适度CYP3A抑制剂的任何治疗。这些治疗会干扰4β-羟基/总胆固醇测试解释。

[0223] 在筛选访视时服用任何上述禁止用药的患者没有资格进入研究,直至禁用药剂的施用可以安全地停止,并且已经经过适当时间段(首次研究治疗施用前2周或5个消除半衰期,以最长者为准)。

[0224] 如果在研究期间患者的临床状态需要施用任何上述禁止用药,则应停止研究药物的施用,并且所述患者应退出研究。要求使用所讨论用药的临床状态变化必须作为研究药物停药的原因来报告。

[0225] 1-5:终点

[0226] 1-5-1:主要终点

[0227] A部分:

[0228] 周期1(第1天至第28天)时研究治疗相关DLT的发生。DLT被定义为使用NCI-CTCAE(v4.03)与研究疗法相关的以下治疗中出现的不良事件(TEAE)中任一种的发生:

[0229] • 任何≥3级的非血液学毒性,以下除外:

[0230] -在进行或未进行足够止吐治疗的情况下,在48小时内消退至≤1级的3级恶心和呕吐,

[0231] -3级腹泻,如果用足够的止泻疗法控制并且持续少于48小时。

[0232] • 任何≥3级的血液学毒性,以下除外:

[0233] -3级贫血,

[0234] -4级中性粒细胞减少<7天,

[0235] -无发热或感染的3级中性粒细胞减少,

[0236] -无出血的3级血小板减少症。

[0237] • 任何升高的总血清胆红素>2x ULN。

[0238] • 与研究治疗相关的任何毒性,导致在周期1期间的7天或更长时间遗漏研究治疗。

[0239] • 在研究委员看来可能或大概与研究治疗-相关且具有潜在的临床意义使得进一步剂量递增可能会使患者暴露于不可接受的风险下的TEAE。

[0240] 在没有相反证据的情况下并且如果与疾病进展无关,则这些TEAE被视为与研究治

疗相关。如果观察到多种毒性,则DLT的存在将基于所经历最严重的毒性。在周期1结束时,必须由研究人员针对患者是否经历过DLT来评估每名患者,并且必须将此信息记录在电子病例报告表(eCRF)的适当屏幕中并且将电子DLT通知(经历或未经历DLT)发送给发起人。患者可以在不良事件(AE)消退( $\leq 1$ 级)或达到其基线状态后继续治疗。患者需要在周期1完成至少75%的预期剂量才能进行评价,并且应当在基线和第11天与第15天之间进行可评价的 $^{18}\text{FES-PET}$ 扫描以能够评价A部分中的DLT。

[0241] DLT不可评价的患者被替换,并且如果剂量递增决定需要,在研究委员会内达成一致后,另外的患者入组。

[0242] B部分:

[0243] ORR:记录为由独立中心审查(ICR)确定的依据RECIST v1.1定义的肿瘤反应(CR或PR)的抗肿瘤活性。

[0244] 1-5-2:次要终点

[0245] • 化合物(1)的总体安全性特征,以及在以下方面的表征:任何AE或身体检查、实验室测试或心电图(ECG)异常的类型、频率、严重程度以及与研究疗法的关系;由于AE导致的药物停药/遗漏/减少和周期延迟;或严重不良事件(SAE)。

[0246] • 按照RECIST v1.1的ORR,由研究人员/当地放射科医生评估。由研究人员/当地放射科医生评估。

[0247] • 在提取血浆循环DNA后,通过多重液滴数字聚合酶链式反应(ddPCR)分析的基于ESR1状态(突变型或野生型)的患者的ORR和CBR(B部分)。由研究人员/当地放射科医生评估并且在B部分中也由ICR确定的ORR。

[0248] • 按照RECIST v1.1的临床益处(CR+PR+SD $\geq 24$ 周),由研究人员/当地放射科医生评估并且在B部分也由ICR确定。

[0249] • 反应持续时间,由研究人员/当地放射科医生评估并且在B部分也由ICR确定。

[0250] • 6个月无进展率(6个月无进展患者的百分比),由研究人员/当地放射科医生评估并且在B部分也由ICR确定。

[0251] • 在B部分中首次肿瘤反应时间(CR或PR)被定义为从研究治疗的第一次施用日期至CR或PR的第一次发生日期的时间间隔,由研究人员/当地放射科医师评估并且在部分B也由ICR确定。

[0252] • 在A部分中,将在FES-PET扫描中观察到的变化与FDG PET/CT上观察到的葡萄糖代谢变化相关联。

[0253] • 周期1期间化合物(1)的PK参数:

[0254] -单一剂量(在A部分第1天空腹状态和在B部分中,以及A部分第3天进食状态)后:至少 $t_{lag}$ (滞后时间、施用时间与浓度首次高于定量下限之前的采样时间之间的间隔)、 $t_{max}$ (第一次达到 $C_{max}$ 的时间)、 $C_{max}$ (观察到的最大浓度)、 $AUC_{0-24}$ (从零时刻至24小时的血浆浓度与时间曲线下面积)或 $AUC_{0-12}$ ,以及如果对于A部分第1天可能, $AUC$ 、 $t_{1/2z}$ (与终末斜率( $\lambda_z$ )相关的终末半衰期)和 $CL/F$ (血浆中药物的表观全身清除率)。

[0255] -在第22天重复施用后:至少 $t_{max}$ 、 $C_{max}$ 、 $AUC_{0-24}$ 或 $AUC_{0-12}$ 。

[0256] -在周期1中也获得 $T=0h$ (即每天施用之前)的 $C_{谷}$ (治疗施用前观察到的血浆浓度)。

- [0257] • 在扩展阶段期间估计化合物(1)的尿液排泄量(B部分)。
- [0258] • 化合物(1)诱导和抑制CYP3A酶的潜力:在第22天与第1天(B部分)或周期2第1天与第1天(A部分)的血浆4 $\beta$ -羟基/总胆固醇浓度比。
- [0259] • 在<sup>18</sup>FES-PET成像(信号消失)时对ER占有的抑制。除了FDG PET/CT之外,A部分中的所有患者均在基线和治疗时进行<sup>18</sup>FES-PET/CT扫描成像。对于QD方案的患者,在治疗至少连续8天(即,在第11天与第15天之间)后和在前一次施用研究药物后16至24小时之间进行第二次扫描,其中时间窗口为24小时理论时间左右2小时。对于BID方案的患者,在连续治疗至少8天(即,在第一次研究治疗剂量后第11天与第15天之间)后和在前一次施用所述药物后7至12小时之间进行FES-PET和FDG PET/CT二者的第二次扫描。基线与研究治疗<sup>18</sup>FES-PET扫描之间的信号消失构成了ER接合的PD读数。在B部分中不进行<sup>18</sup>FES-PET或FDG PET/CT成像。
- [0260] 1-5-3:探索性终点
- [0261] • ER降解
- [0262] 要求同意配对活检的患者提供最近存档的活检(在研究治疗开始前的过去3个月内)或优选在基线和周期2结束时的新鲜的肿瘤活检。每次活检收集总共9个FFPE载玻片(每个5微米用于IHC分析)和3个FFPE载玻片(每个10 $\mu$ m用于RNA分析,如果可能)。ER的存在由中心IHC确定,并且将在基线时和治疗时的ER结果进行比较以评估ER降解。
- [0263] • ESR1突变状态
- [0264] 在基线和周期2结束时(第15天至第28天),在所有患者中通过ddPCR从血浆提取的cfDNA确定了ESR1基因的十二个独立突变。
- [0265] 还在B部分中在ESR1野生型和ESR1突变群体中单独评估临床反应。
- [0266] • 突变特征
- [0267] 在所有患者中,在基线和EOT时收集血浆并且提取cfDNA。通过下一代测序确定有限数量的癌症基因的突变状态,并且研究特定突变与临床结果之间的潜在联系以了解对化合物(1)治疗的内在耐药性或获得性耐药性。
- [0268] • 评价化合物(1)与ER占有率的PK/PD关系、PD和/或功效终点和/或其他乳腺癌生物标记物(诸如Ki67、Bcl-2和PgR)。
- [0269] • 评价在用化合物(1)治疗之前和期间的FDG SUV摄取(A部分)。
- [0270] • 在A部分中,将在FES-PET扫描中观察到的变化与FDG PET/CT上观察到的葡萄糖代谢变化相关联。
- [0271] 1-6:统计学考虑
- [0272] -样本量论证:
- [0273] 实际样本量可以根据观察到的DLT、实际探索的剂量水平数量和要测试的其他潜在的时间表而变化。
- [0274] 根据不同的模拟情景,预期在QD方案中大约25名DLT-可评价患者应当进入研究的单一疗法剂量递增阶段(A部分),并且在BID方案中12名DLT可评价患者应进入单一疗法剂量递增阶段(A部分)。
- [0275] 对于B部分,预期大约78名患者应当进入研究的剂量扩展群组。如果在B部分中测试BID方案,基于来自在A部分中用BID方案治疗的患者和在B部分中用QD方案治疗的患者的

数据的任何相关信息,预期在BID时间表中56名另外的患者应当进入研究的剂量扩展群组(B部分)。

[0276] -通用统计方法:

[0277] 剂量递增阶段的DLT可评价群体包括所有如下患者:其已经接受第一个完整周期(28-天,口服施用),进行至少75%的预期给药,除非所述患者在周期1完成之前由于DLT停止研究治疗,并且在A部分中在基线时和第一周期的第11天与第15天之间进行可评价的 $^{18}\text{FES}$ -PET扫描。在DLT群体中包括尽管没有可评价的 $^{18}\text{FES}$ -PET扫描,但是在A部分中出现DLT的任何患者。由于除DLT以外的任何原因在周期1结束之前停止研究治疗的不可评价的患者应当被替换。

[0278] 安全性群体包括暴露于至少一个剂量的研究治疗的所有患者。

[0279] 反应可评价患者被定义为在研究进入时患有可测量疾病的治疗的患者,所述患者具有至少一个基线后可评价肿瘤评估。按照RECIST v1.1具有早期进展或死于疾病进展的患者的反应是可评价的。

[0280] 对没有与研究治疗施用相关的任何重大偏差(例如,在药物施用后立即早期呕吐)并且任何PK参数是可用的所有患者进行PK评价。

[0281] A部分(剂量递增单一疗法):

[0282] 在DLT可评价群体上评估和分析在周期1期间发生的研究治疗相关的DLT。此外,在安全性群体上评估和分析在任何另外的周期中发生的符合DLT标准的AE。

[0283] 在安全性群体上描述性总结每个剂量水平的安全性和PK数据。

[0284] 根据当前版本的监管活动医学词典(MedDRA)词典分析治疗中出现的不良事件(TEAE)。根据NCI-CTCAE v.4.03分析实验室异常。对于每个剂量水平在安全性群体上分析研究治疗TEAE的类型、频率、严重性、严重程度和相关性。

[0285] 在第1天和第22天使用 $C_{\max}$ 和 $\text{AUC}_{0-24}$ 的权重模型对来自A部分和B部分的汇总数据评估剂量比例性。

[0286] 使用基于对数转换参数的线性固定效应模型以90%置信区间(CI)估计 $C_{\max}$ 和 $\text{AUC}_{0-24}$ 的积累比(第22天/第1天)。

[0287] 估计 $\log(C_{\max})$ 和 $\log(\text{AUC}_{0-24})$ 的受试者内标准差和总标准差(A部分和B部分)。

[0288] 通过比较A部分中在第1天/周期1与第3天/周期1之间的 $\text{AUC}_{0-24}$ 和 $C_{\max}$ 来评估食物效应。

[0289] 以90%CI估计4 $\beta$ -羟基/总胆固醇浓度比(周期2/周期1)。

[0290] 在活性/功效群体上描述性地呈现初步功效。

[0291] B部分(剂量扩展单一疗法):

[0292] 对于研究设计,假设在此群体中根据使用氟维司群单一疗法的文献,在零假设下反应率为10%。预期化合物(1)将诱导20%的反应率。在这些假设下,在单侧5%显著性水平和80%权重下,预期对于功效78名患者将进入研究的剂量扩展群组。

[0293] 在治疗前45名反应患者后,应当进行反应率的中期分析。预期有至少5名患者有反应(CR或PR)以继续入组直至78名患者;还要考虑其他参数,诸如反应持续时间、CBR(CR+PR+SD $\geq$ 24周)、具有SD的患者百分比和SD的持续时间。

[0294] 如果在扩展群组中测试BID方案,在单侧10%显著性水平和80%权重下,预期56名

患者要进入研究的剂量扩展群组中。

[0295] 应当进行关于递增阶段的类似分析。

[0296] 对于中期分析和最终分析,也要根据ESR1状态(突变型或野生型)呈现反应率和其他临床结果。

[0297] 以90%CI估计4 $\beta$ -羟基胆固醇浓度比(第22天/第1天)。

[0298] 1-7:研究的持续时间

[0299] 每名患者的整个研究的持续时间:

[0300] 单独患者的研究的持续时间包括长达4周(28天)的合格性评估时间段(筛选期)、至少1个周期(28天)的研究治疗的治疗期、和在最后一次施用研究治疗后至少22至30天(或直至患者接受另一种抗癌疗法,以较早者为准)的EOT访视。如果在最后一次IMP(研究药品)后22日之前开始另一疗法,研究人员应当在最后一次IMP摄入后30天内或在持续的SAE或相关AE的情况下在随访访视中联系患者(通过电话或访视)以获得安全性信息(TEAE的稳定或恢复)的最终收集。研究治疗可以继续,直至因不可接受的毒性、疾病进展或患者的要求而被排除。对在记录PD之前停止研究治疗的患者每2个月进行随访,直至疾病进展或开始另一抗癌疗法或截止日期(COD),以先到者为准。如果发起人终止研究,则可以随时停止治疗。

[0301] 整个研究的持续时间:

[0302] 预期的入组期是大约30个月。前2个试验COD应当是在递增阶段(A部分)中治疗的最后一名患者的第一个周期结束时,以便至少所有患者的第一个周期可评价,用于确定MTD和用于RD。

[0303] 其他2个COD应当是在扩展群组(B部分)中治疗的最后一名患者进行2次肿瘤评估或早期进展或EOT肿瘤评估(以先发生者为准)时,以评估肿瘤反应。在最后一次COD后,进行中的患者应当接受研究疗法直至疾病进展、发生导致治疗停止的AE(以较早者为准),并且仅应跟踪所述患者的研究治疗施用、SAE、研究治疗相关AE和导致研究治疗停止的AE。

[0304] 当所有患者有机会在最后一次研究治疗施用后30天完成EOT访视时,研究结束。

[0305] 1-8:<sup>18</sup>FES-PET/CT评估

[0306] 分子成像是用于测量癌症患者的药物作用的有用工具。<sup>18</sup>FES-PET/计算机断层摄影(CT)已经被验证为用于定位表达ER的肿瘤的准确方法和用于乳腺癌内分泌疗法的预测分析。在乳腺癌中,已经显示如通过PET上的标准化摄取值(SUV)测量的<sup>18</sup>FES摄取与通过体外放射性配体结合和免疫组织化学(IHC)测定的活检材料中的ER表达相关,这提供了<sup>18</sup>FES SUV的值的证据以测量与ER的特异性结合。

[0307] 因此,使用<sup>18</sup>FES-PET成像研究抑制ER占有率是一种有限的侵入性程序,它允许通过评估放射性标记的雌二醇(ER的配体)的结合(信号消失)来评估ER的存在。在基线时用<sup>18</sup>FES-PET/CT扫描成像检测ER阳性肿瘤部位,并且将所述肿瘤部位与在稳态下评价的扫描进行比较。对于QD方案的患者,在治疗至少连续8天(即第11天与第15天之间)后和前一次施用研究药物后16至24小时之间进行第二次扫描,其中时间窗口为24小时理论时间左右2小时。对于BID方案的患者,在治疗至少连续8天(即第11天与第15天之间)后和前一次施用研究药物后7至12小时之间进行第二次扫描。在通过PK和<sup>18</sup>FES-PET观察到有限反应的情况下,在较早的时间窗口使用<sup>18</sup>FES-PET后,考虑每天两次的施用时间表用于RD决定。应当根据

PET/CT扫描在多个部位的可用性来指导患者在适当的时间服用先前的研究治疗剂量。基线与研究治疗<sup>18</sup>FES-PET扫描之间的信号消失( $\Delta$  SUV)构成了ER接合的PD读数。SUV抑制降低 $\geq 90\%$ 应当表示对雌激素配体结合的抑制或ER几乎完全降解。<sup>18</sup>FES-PET跟踪ER抑制的程度,并且这有助于RD决定。在B部分中不进行<sup>18</sup>FES-PET成像。

[0308] 以下呈现的研究结果源于2020年3月31日数据库提取的截止日期。

[0309] 2: 在研究的A部分和B部分中的A部分结果和患者特征

[0310] 在化合物(1)单一药剂的剂量递增部分(A部分)中,已经治疗总共16名患者。已经探索了化合物(1)QD的五个剂量水平:20mg(3名患者)、150mg(3名患者)、200mg(4名患者)、400mg(3名患者)和600mg(3名患者)。

[0311] 在A部分中,平均年龄是59.5( $\pm 10.9$ )岁,400mg群组的平均年龄最大(平均68.3岁),并且150mg群组的平均年龄最小(平均54.3岁)。在37.5%的患者中东部肿瘤协作组(ECOG)状态是1,并且在其余患者中ECOG是0。从第一次诊断至第一次研究治疗施用的中值时间是9.7年:最短时间是在200mg剂量水平下的2.3年,并且最长时间是在150mg剂量水平下的22.7年。

[0312] 所有患者均是ER阳性和HER2阴性。81.3%的患者是孕酮受体阳性。

[0313] 所有患者均是转移性的。在A部分中在进入研究时,所述患者有中值为2个的器官受累(范围2至4个);主要受累器官( $\geq 50\%$ )是淋巴结、骨骼和肝。

[0314] 患者是深度预治疗的,接受了几个抗癌治疗线,包括化学疗法、激素疗法和靶向疗法,在晚期环境下,先前的抗癌疗法的中值是2.5(范围1-8);93.8%接受过先前的芳香酶抑制剂,75.0%用CDK 4/6抑制剂治疗,56.3%接受过先前的基于SERD的疗法,43.8%接受过mTOR抑制剂并且31.3%接受过SERM。

[0315] 表1a和表1b中提供了在TED14856研究的A部分和B部分中治疗的患者的人口统计学和基线疾病特征。在那些表格中,“合并的群体”表示接受化合物(1) $\geq 150$ mg QD的A部分患者(不包括以20mg QD剂量治疗的3名患者)和B部分患者。

[0316] 表1a-TED14856-在A部分和B部分中在基线时的人口统计学和患者特征

	化合物 (1) A部分 (N = 16)	化合物 (1) 400 mg B部分 (N = 49)	合并的 群体 (N = 62)
<b>年龄 (岁)</b>			
数量	16	49	62
平均值 (SD)	59.5 (10.9)	63.1 (10.6)	62.2 (10.8)
中值	59.5	63.0	63.0
Min; Max	40 ; 79	37 ; 88	37 ; 88
<b>年龄组 (岁) [n (%)]</b>			
数量	16	49	62
[18-64]	11 (68.8)	29 (59.2)	39 (62.9)
[65-84]	5 (31.3)	17 (34.7)	20 (32.3)
$\geq 85$	0	3 (6.1)	3 (4.8)
<b>人种[n (%)]</b>			
数量	10	36	45
白人	10 (100)	35 (97.2)	44 (97.8)
亚洲人种	0	1 (2.8)	1 (2.2)

[0317]

	化合物 (1) A部分 (N = 16)	化合物 (1) 400 mg B部分 (N = 49)	合并的 群体 (N = 62)
<b>种族</b> [n (%) ]			
数量	16	49	62
西班牙裔或拉丁裔	0	3 (6.1)	3 (4.8)
非西班牙裔或拉丁裔	8 (50.0)	28 (57.1)	36 (58.1)
未知	1 (6.3)	0	1 (1.6)
未报告	7 (43.8)	18 (36.7)	22 (35.5)
<b>基线重量</b> (kg)			
数量	16	49	62
平均值 (SD)	72.67 (12.76)	71.95 (16.83)	72.01 (16.21)
中值	74.05	70.50	71.25
Min; Max	50.7 ; 105.5	41.0 ; 115.8	41.0 ; 115.8
<b>EGOC PS</b> [n (%) ]			
数量	16	49	62
0	10 (62.5)	29 (59.2)	37 (59.7)
1	6 (37.5)	20 (40.8)	25 (40.3)
<b>从第一次诊断至第一次 研究治疗施用的时间</b> (年)			
数量	16	45	58
平均值 (SD)	10.73 (7.04)	7.82 (6.17)	8.29 (6.29)
中值	9.67	6.04	6.70
Min; Max	2.3 ; 22.7	0.8 ; 24.3	0.8 ; 24.3
<b>组织学类型</b> [n (%) ]			
数量	16	49	62
腺癌	13 (81.3)	35 (71.4)	45 (72.6)
其他	3 (18.8)	14 (28.6)	17 (27.4)
<b>分期</b> [n (%) ]			
数量	16	49	62
0期	0	2 (4.1)	2 (3.2)
I期	3 (18.8)	3 (6.1)	6 (9.7)
II期	4 (25.0)	13 (26.5)	17 (27.4)
III期	1 (6.3)	7 (14.3)	8 (12.9)
IV期	5 (31.3)	16 (32.7)	20 (32.3)
未知	3 (18.8)	8 (16.3)	9 (14.5)
<b>HER2状态</b>			
数量	15	49	61
阴性	15 (100)	49 (100)	61 (100)
<b>ER状态</b>			
数量	16	49	62
阳性	16 (100)	49 (100)	62 (100)
<b>PR (孕酮受体) 状态</b>			
数量	16	47	60

[0318]

	化合物 (1) A部分 (N = 16)	化合物 (1) 400 mg B部分 (N = 49)	合并的 群体 (N = 62)
阴性	3 (18.8)	13 (27.7)	16 (26.7)
阳性	13 (81.3)	34 (72.3)	44 (73.3)
<b>受累器官的数量</b>			
数量	16	49	62
平均值 (SD)	2.63 (0.81)	2.73 (1.20)	2.71 (1.14)
中值	2.00	3.00	2.50
Min; Max	2.0 ; 4.0	1.0 ; 6.0	1.0 ; 6.0
<b>受累器官的主要类型</b>			
骨骼	11 (68.8)	35 (71.4)	45 (72.6)
乳腺	1 (6.3)	12 (24.5)	13 (21.0)
肝	11 (68.8)	28 (57.1)	37 (59.7)
肺	5 (31.3)	15 (30.6)	19 (30.6)
淋巴结	9 (56.3)	19 (38.8)	26 (41.9)
胸膜	1 (6.3)	10 (20.4)	11 (17.7)

[0320] 表1b-TED14856-人口统计学数据:先前的抗癌治疗A部分和B部分

	化合物 (1) A部分 (N = 16)	化合物 (1) 400 mg B部分 (N = 49)	合并的 群体 (N = 62)
<b>先前的抗癌治疗的类型 (晚期或转移性疾病)</b>			
先前的化学疗法	8 (50.0)	20 (40.8)	26 (41.9)
先前的激素疗法	16 (100)	49 (100)	62 (100)
先前的免疫疗法	1 (6.3)	0	1 (1.6)
先前的靶向疗法	13 (81.3)	35 (71.4)	45 (72.6)
其他	1 (6.3)	1 (2.0)	2 (3.2)
<b>在晚期环境中先前线的数量</b>			
平均值 (SD)	3.2 (1.7)	2.5 (1.2)	2.6 (1.4)
中值	2.5	2.0	2.0
Min; Max	1 ; 8	1 ; 6	1 ; 8
<b>在晚期环境中先前线的数量 (按类别)</b>			
1	1 (6.3)	14 (28.6)	15 (24.2)
2	7 (43.8)	11 (22.4)	17 (27.4)
3	1 (6.3)	14 (28.6)	14 (22.6)
> 3	7 (43.8)	10 (20.4)	16 (25.8)
<b>先前的抗癌疗法的意图</b>			
仅晚期	7 (43.8)	18 (36.7)	24 (38.7)
新辅助和晚期	0	1 (2.0)	1 (1.6)
辅助和晚期	7 (43.8)	23 (46.9)	28 (45.2)
新辅助和辅助和晚期	2 (12.5)	7 (14.3)	9 (14.5)
<b>在晚期环境中先前疗法的类型</b>			
mTOR抑制剂	7 (43.8)	16 (32.7)	21 (33.9)

	化合物 (1) A部分 (N = 16)	化合物 (1) 400 mg B部分 (N = 49)	合并的 群体 (N = 62)
[0322] 抗CDK 4/6	12 (75.0)	30 (61.2)	39 (62.9)
抗HER2	1 (6.3)	0	1 (1.6)
PI3K抑制剂	0	6 (12.2)	6 (9.7)
芳香酶抑制剂	15 (93.8)	47 (95.9)	59 (95.2)
抗血管生成剂	0	1 (2.0)	1 (1.6)
SERD	9 (56.3)	22 (44.9)	29 (46.8)
SERM	5 (31.3)	14 (28.6)	18 (29.0)

[0323] 暴露、安全性:

[0324] 关于暴露于所研究的药物, 中值治疗持续时间是23.6周 (范围4-90周)。一半的患者接受了 $\geq 5$ 个周期的研究治疗。一 (1) 名患者在400mg剂量水平下减少了剂量, 并且六 (6) 名患者至少有一次临时剂量遗漏。由于疾病进展, 所有患者目前均停止研究治疗。

[0325] 所有患者均经历了至少一次TEAE (所有级别), 无论与研究药品 (化合物 (1)) 的关系如何: 最常报告的TEAE (至少2名患者) 是热潮红、恶心、腹泻和便秘、食欲下降 (各自6名患者, 37.5%), 疲劳、尿路感染、虚弱、关节痛、呼吸困难 (各自4名患者, 25.0%), 腹痛、感觉减退和盗汗 (各自3名患者, 18.8%)。

[0326] 这些TEAE大多是1级和2级。四名患者具有至少一个 $\geq 3$ 级事件, 但是与化合物 (1) 摄入无关。最常报告的明确与研究药品相关的TEAE如下: 热潮红 (n=5; 31.3%)、腹泻、恶心 (各自n=4; 25%)、以及食欲下降、便秘、盗汗、虚弱 (各自n=3; 18.8%)、关节痛和疲劳 (各自n=2; 12.5%)。

[0327] 在DLT观察期期间未观察到DLT, 在后续周期中没有符合DLT标准定义的AE并且未达到最大耐受剂量 (MTD)。

[0328] 在3名患者中报告了总共4例严重的TEAE, 均被认为与化合物 (1) 无关, 但是与疾病进展相关: 以150mg QD治疗的患者的3级背痛和5级疾病进展, 以200mg QD治疗的一名患者的3级呼吸困难, 以及以600mg QD治疗的一名患者的3级疲劳。

[0329] 表2描述了所有等级的TEAE (具有发生率 $> 10\%$ 的TEAE的患者的数量 (%)) 和 $\geq 3$ 级 (“Gr3”), 无论与研究治疗的关系如何, 以及与研究治疗相关的TEAE (“相关TEAE”)。研究期间共有4名患者死亡, 3名因疾病进展死亡, 一名因未知原因死亡。

[0330] 报告为不良事件 (导致剂量修改/SAE) 的所有实验室异常都被认为与化合物 (1) 摄入无关: 1例中性粒细胞减少 (150mg) 和1例碱性磷酸酶增加 (600mg)。

[0331] 3级和4级血液学实验室异常是有限的: 4级在1名患有淋巴细胞减少症的患者中 (150mg); 3级: 在2名患有淋巴细胞减少症的患者中 (200和600mg), 在1名患有白细胞减少症的患者中 (200mg)、在1名患有中性粒细胞减少的患者 (150mg) 和2名患有贫血的患者中 (150和600mg)。

[0332] 其他3级和4级实验室异常如下: 4级在1名具有AST增加的患者中 (600mg), 在1名具有胆红素增加的患者中 (600mg); 3级在1名患有低钠血症的患者中 (150mg), 在1名患有低白蛋白血症的患者中 (600mg), 在1名具有AST增加的患者中 (200mg), 在1名具有ALT增加的患者中 (600mg)、在2名具有ALK增加的患者中 (200和600mg)。

[0333] 表2-TED14856-不良事件特征的概述: 具有发生率 $> 10\%$ 的所有TEAE和相关TEAE的

## 患者的数量-安全性群体-A部分

[0334]	MedDRA PT	TEAE		相关TEAE	
		具有TEAE的患者数量 (%)	具有Gr3 TEAE的患者数量 (%)	具有TEAE的患者数量 (%)	具有Gr3 TEAE的患者数量 (%)
	<b>全部</b>	<b>16 (100)</b>	<b>4 (25.0)</b>	<b>14 (87.5)</b>	<b>0</b>

[0335]	MedDRA PT	TEAE		相关TEAE	
		具有TEAE的患者数量 (%)	具有Gr3 TEAE的患者数量 (%)	具有TEAE的患者数量 (%)	具有Gr3 TEAE的患者数量 (%)
	热潮红	6 (37.5)	0	5 (31.3)	0
	腹泻	6 (37.5)	0	4 (25.0)	0
	便秘	6 (37.5)	0	3 (18.8)	0
	恶心	6 (37.5)	0	4 (25.0)	0
	食欲下降	6 (37.5)	0	3 (18.8)	0
	虚弱	4 (25.0)	0	3 (18.8)	0
	疲劳	4 (25.0)	1 (6.3)	2 (12.5)	0
	感觉减退	3 (18.8)	0	0	0
	关节痛	4 (25)	0	2 (12.5)	0
	尿路感染	4 (25)	1 (6.3)	0	0
	呼吸困难	4 (25)	1 (6.3)	1 (6.3)	0
	盗汗	3 (18.8)	0	3 (18.8)	0
	鼻咽炎	2 (12.5)	0	0	0
	上呼吸道感染	2 (12.5)	0	0	0
	味觉障碍	2 (12.5)	0	0	0
	畏光	2 (12.5)	0	1 (6.3)	0
	咳嗽	2 (12.5)	0	0	0
	上腹痛	2 (12.5)	0	1 (6.3)	0
	呕吐	2 (12.5)	0	1 (6.3)	0
	皮肤干燥	2 (12.5)	0	1 (6.3)	0
	皮疹	2 (12.5)	0	0	0
	背痛	2 (12.5)	1 (6.3)	1 (6.3)	0
	肌痛	2 (12.5)	0	1 (6.3)	0
	肌肉骨骼胸痛	2 (12.5)	0	0	0
	疼痛	2 (12.5)	0	1 (6.3)	0
	高血压	2 (12.5)	0	1 (6.3)	0

[0336] 功效:

[0337] 所有16名患者可按照RECISTv.1.1评价,并且最佳总体反应(BOR)如下(表3):

[0338] -以150mg QD治疗的1名患者(6.3%)具有部分反应(PR),

[0339] -8名患者(50%)的疾病稳定(SD),并且

[0340] -7名患者(43.8%)的疾病进展。

[0341] 在1名患者中观察到客观反应(ORR=6.3%)。在8名患者中观察到临床益处(CR(完全反应)+PR+SD≥24周)(CBR=50.0%)。

[0342] 此外,在9名患者中还观察到肿瘤缩小大于10%。

[0343] 表3-TED14856-最佳总体反应-功效群体-A部分

数量[n (%)]	化合物 (1)					全部 (N = 16)
	20 mg (N = 3)	150 mg (N = 3)	200 mg (N = 4)	400 mg (N = 3)	600 mg (N = 3)	
<b>最佳总体反应</b>						
完全反应 (CR)	0	0	0	0	0	0
部分反应 (PR)	0	1 (33.3)	0	0	0	1 (6.3)
[0344] 疾病稳定 (SD)	1 (33.3)	1 (33.3)	3 (75.0)	2 (66.7)	1 (33.3)	8 (50.0)
疾病进展 (PD)	2 (66.7)	1 (33.3)	1 (25.0)	1 (33.3)	2 (66.7)	7 (43.8)
<b>客观反应率</b>						
90% CI	0 NC	1 (33.3) (1.7%, 86.5%)	0 NC	0 NC	0 NC	1 (6.3) (0.3%, 26.4%)
<b>临床受益率</b>						
[0345] 90% CI	0 NC	2 (66.7) (13.5%, 98.3%)	3 (75.0) (24.9%, 98.7%)	2 (66.7) (13.5%, 98.3%)	1 (33.3) (1.7%, 86.5%)	8 (50.0) (27.9%, 72.1%)

[0346] 在具有ESR1突变的患者中, CBR是45.5% (5/11), 并且在具有野生型ESR1的患者中, CBR是60.0% (3/5)。

[0347] 药代动力学:

[0348] 在每天一次施用20至600mg后, 在周期1的第1天和第22天在空腹条件下从总共16名患者获得的药代动力学 (PK) 曲线大体上示出了快速吸收 (达到最大浓度的中值时间 ( $t_{max}$ ) 为约3h), 然后是双相消除曲线, 其中对于每天一次高于20mg的剂量, 在整个给药间隔中血浆浓度高于定量下限 (LLQ, 100ng/mL)。

[0349] 单次和重复施用后获得的PK参数呈现于下表4a和表4b中。

[0350] 已经在单一剂量施用后观察到暴露参数的高总变异性 (平均变异系数CV>60%) 并且在重复施用后观察到中等变异性 (平均CV约45%)。

[0351] 总体而言, 在20-600mg范围内, 平均表观分布容积大 (约120L), 并且平均表观全身清除率低 (约14-15L/h)。在第1天单一剂量后48小时中估计的平均表观终末半衰期是至少约8小时。

[0352] 在每天一次施用至多200mg后, 在第21/22天观察到中度积累, 而在较高剂量下未观察到积累。

[0353] 在单次或多次每天一次施用化合物 (1) 后, 暴露 ( $C_{max}$ ,  $AUC_{0-24h}$ ) 增加没有显著偏离高达600mg的剂量比例性。重复400mg QD后达到的平均 $C_{谷}$ 是388ng/mL (CV: 84.2%)。

[0354] 无论剂量水平如何, 食物摄入 (中度脂肪早餐) 没有对暴露造成重大影响; 总体而言, 在多个剂量中, 暴露增加了约45%, 并且中值 $t_{max}$ 延迟了大约1小时。

[0355]

表4a - 患者中在空腹条件下单次施用化合物 (1) (周期1第1天) 后的化合物 (1) 血浆药代动力学参数 (48 h PK特征)

平均值 ± SD (几何平均值) [CV%]	血浆化合物 (1)				
	20 mg	150 mg	200 mg	400 mg	600 mg
N	3	3	4	3	3
t <sub>max</sub> <sup>a</sup> (h)	1.52 (1.50 - 2.00)	3.00 (3.00 - 24.77)	2.98 (1.98 - 4.02)	3.00 (1.50 - 3.83)	3.03 (2.02 - 4.00)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	187 ± 46.7 (183) [24.9]	1310 ± 1380 (884) [105.3]	1650 ± 1340 (1340) [81.4]	4740 ± 2920 (4120) [61.5]	7010 ± 4180 (6160) [59.6]
AUC <sub>0-24</sub> (ng•hr/mL)	1040 ± 560 (924) [53.8]	9140 ± 8730 (6860) [95.6]	13600 ± 13800 (9760) [101.3]	40400 ± 17500 (37600) [43.2]	61100 ± 36300 (53400) [59.5]
CL/F (L/hr)	12.2 ± NC (12.2) [NC] <sup>b</sup>	7.26 ± NC (7.26) [NC] <sup>b</sup>	24.2 ± 17.0 (18.8) [70.3]	9.86 ± 5.77 (8.85) [58.6]	15.2 ± NC (14.1) [NC] <sup>e</sup>
V <sub>ss</sub> /F (L)	81.9 ± NC (81.9) [NC] <sup>b</sup>	61.5 ± NC (61.5) [NC] <sup>b</sup>	213 ± 127 (173) [59.6]	117 ± 40.6 (112) [34.8]	137 ± NC (132) [NC] <sup>e</sup>
t <sub>1/2z</sub> (h)	4.86 ± NC (4.86) [NC] <sup>b</sup>	6.42 ± NC (6.42) [NC] <sup>b</sup>	7.41 ± 1.45 (7.31) [19.5]	10.6 ± 2.33 (10.4) [22.0]	9.45 ± NC (8.97) [NC] <sup>e</sup>

<sup>a</sup> 中值 (Min - Max)<sup>b</sup> N = 1<sup>c</sup> N = 2

NA = 不适用

NC: 未计算

SD: 标准差

CV: 变异系数

[0356]

表4b - 患者中在空腹条件下重复每天一次施用化合物(1)(周期1第22天)后的化合物(1) 血浆药代动力学参数

平均值 ± SD (几何平均值) [CV%]	血浆化合物(1)					
	20 mg	150 mg	200 mg <sup>b</sup>	400 mg	600 mg	
N (患者数量)	3	2	3	3	3	3
t <sub>max</sub> <sup>a</sup>	2.17 (1.92 - 4.02)	2.97 (2.93 - 3.00)	2.07 (2.00 - 3.03)	2.95 (2.02 - 3.78)	3.00 (3.00 - 4.00)	3.00 (3.00 - 4.00)
C <sub>max</sub>	218 ± 95.3 (203) [43.7]	2390 ± NC (2230) [NC]	2150 ± 873 (2030) [40.7]	4020 ± 2460 (3370) [61.3]	5570 ± 962 (5510) [17.3]	5570 ± 962 (5510) [17.3]
AUC <sub>0-24</sub>	1630 ± 1120 (1350) [68.8]	15900 ± NC (15000) [NC]	13900 ± 4380 (13400) [31.6]	36800 ± 23500 (29500) [63.8]	42700 ± 11200 (41700) [26.2]	42700 ± 11200 (41700) [26.2]
CL <sub>ss</sub> /F	18.0 ± 13.7 (14.8) [75.8]	10.6 ± NC (9.99) [NC]	15.3 ± 4.30 (14.9) [28.0]	18.1 ± 17.4 (13.5) [95.7]	14.7 ± 3.96 (14.4) [26.9]	14.7 ± 3.96 (14.4) [26.9]
C <sub>s</sub>	8.10 ± 7.16 (NC) [88.4]	126 ± NC (115) [NC]	76.1 ± 56.0 (59.2) [73.6]	388 ± 327 (253) [84.2]	348 ± 197 (314) [56.8]	348 ± 197 (314) [56.8]

<sup>a</sup> 中值 (Min - Max)<sup>b</sup> 排除了一名受试者的特征 (N = 3)

NC: 未计算

SD: 标准差

CV: 变异系数

[0357] 药效学(PD)和PK/PD:

[0358] 使用<sup>18</sup>FES-PET扫描评估药效学;14名患者在基线时进行一次检查并在第一次施用化合物(1)后11与15天之间进行一次检查,其中PET扫描接近下一剂量之前的PK谷的时间。在其余2名患者中,一名在第10天进行治疗中的<sup>18</sup>FES-PET,另一名在第28天进行<sup>18</sup>FES-PET:这些是偏差,并且作出决定以在PD分析(和剂量递增决定)中包括在D10进行<sup>18</sup>FES-PET的患者,这是在连续治疗至少8天后进行的评价。

[0359] 因为以20mg剂量水平治疗的3名患者中至少一名患者的<sup>18</sup>FES-PET扫描结果显示对靶标的抑制低于30%,因此跳过了100mg剂量水平(按照方案)。从150mg剂量水平开始向上观察到对信号的高抑制水平:在此剂量水平下100%抑制,并且在其他剂量水平下治疗的所有其他患者中抑制65%-100%(参见表4c)。

[0360] 在即将施用<sup>18</sup>FES前测量的化合物(1)的血浆浓度与<sup>18</sup>FES-PET信号的伴随抑制之间建立了强PK/PD关系。通常在血浆浓度高于100ng/mL时观察到<sup>18</sup>FES-PET抑制通常超过87%，接近方案中指定的90% (参见图1)。因此，预期此阈值与化合物(1)的高ER占有率相关。

[0361] 表4c-按剂量水平的<sup>18</sup>FES-PET结果

剂量水平	患者数量	<sup>18</sup> FES-PET 占有率% (降低)
20 mg	3	0% - 10.4% - 78.8%
150 mg	3	98.8% - 100% - 100%
200 mg	4	65.2% <sup>(a)</sup> - 89% - 96.4% <sup>(b)</sup> - 100%
400 mg	3	86.7% - 100% - 100%
600 mg	3	91.2% - 97% - 100%
<sup>(a)</sup> 低值通过此患者的低暴露 (参见图1, 约65 ng/mL) 来解释		
<sup>(b)</sup> 在方案允许窗口外进行的 <sup>18</sup> FES-PET, 在决定过程中不考虑。		

[0363] 研究A部分的结论:

[0364] 总体化合物(1)是良好耐受的,并且在所有的测试剂量水平下均具有良好的安全性特征。观察到的不良事件(AE)通常为1级或2级。在周期1期间未观察到剂量限制性毒性(DLT),在随后的周期中也没有观察到符合DLT标准的AE。

[0365] 化合物(1)示出了高ER占有率,并且<sup>18</sup>FES-PET扫描的结果指示从150mg剂量水平开始至高达600mg剂量水平,几乎90%或更高的ER占有率。

[0366] 在ESR1突变型患者和野生型患者二者中,初步的抗肿瘤活性是令人鼓舞的。然而,这些令人鼓舞的活性迹象的观察结果仍有待在剂量扩展阶段得到证实,因为所述研究的A部分主要旨在选择推荐剂量和用于安全性评估。

[0367] 化合物(1)的药代动力学指示在重复口服施用后至多600mg的暴露的有限积累和剂量成比例增加。在此剂量下,重复施用后的平均C<sub>谷</sub>浓度远高于最低浓度,从而允许90%的ER占有率。

[0368] 食物的影响很小,并且化合物(1)可以随或不随食物一起施用。

[0369] 作为结论,因为在研究中没有观察到DLT和MTD,将150至600mg剂量评估为适合于治疗如上所定义的癌症患者。选择400mg QD的剂量用于扩展群组。

[0370] 3: 研究B部分的结果

[0371] 患者特征:

[0372] 在400mg QD单一疗法下的剂量扩展(B部分)正在进行中,共有49名患者正在接受治疗。在2020年3月31日的截止日期时,仍有五(5)名患者(10.2%)在接受研究治疗。平均年龄是63.1(±10.6)岁。在40.8%的患者中ECOG状态是1,并且在其余患者中ECOG是0。从第一次诊断至第一次研究治疗施用的中值时间是6.04年(范围0.8至24.3)。

[0373] 所有患者均是ER阳性和HER2阴性。72.3%的患者是孕酮受体阳性。

[0374] 所有患者均是转移性的。他们在进入研究时具有中值为3个的受累器官(范围1至6个)。主要受累器官是骨骼(71.4%)和肝(57.1%),其次是淋巴结(38.8%)、肺(30.6%)和乳腺(24.5%)。

[0375] 患者是深度预治疗的,接受了多个抗癌治疗线,包括化学疗法、激素疗法和靶向疗法,在晚期环境下,先前的抗癌疗法的中值是2(范围1-6);95.9%接受过先前的芳香酶抑制

剂,61.2%用CDK 4/6抑制剂治疗,44.9%接受过先前的基于SERD的疗法,32.7%接受过mTOR抑制剂和28.6%接受过SERM。

[0376] 上表1a和表1b中提供了在TED14856研究的B部分中治疗的患者的人口统计学和基线疾病特征。

[0377] 安全性:

[0378] 关于暴露于所研究的药物,中值治疗持续时间是10.1周(范围1-69周)。总共40.8%的患者接受了 $\geq 5$ 个周期的研究治疗。四(4)名患者减少了剂量,并且十四(14)名患者至少有一次临时剂量遗漏。总共44名患者(89.8%)停止研究治疗,包括41名(83.7%)因疾病进展、1名(2%)因TEAE和2名(4.1%)因其他原因。

[0379] 所有患者都经历了至少一次TEAE(所有级别),无论与研究药品(化合物(1))的关系如何:最常报告的TEAE( $>12\%$ )是:呕吐和便秘(26.5%)、疲劳(24.5%)、腹痛(22.4%)、恶心(20.4%)、虚弱和关节痛(18.4%)、呼吸困难和腹泻(16.3%)、热潮红和食欲下降(14.3%)(表5)。

[0380] 这些TEAE大多是1级和2级。总共15/49(30.6%)名患者具有至少一例 $\geq 3$ 级事件,但是它们均与化合物(1)摄入无关。

[0381] 最常报告的与研究药品明确相关的TEAE(在至少2名患者中)如下:热潮红(10.2%)、呕吐和关节痛(8.2%)、便秘和胃食管反流病(6.1%)、疲劳、抑郁、恶心、腹痛和食欲下降(4.1%)。

[0382] 总共十三名患者(26.5%)具有至少一次严重不良事件。所有这些不良事件均被认为与化合物(1)摄入无关。大多数(11名患者,22.4%)出现14例 $\geq 3$ 级的SAE:2例发生肺栓塞;一例发生以下SAE:肺炎、乳腺蜂窝织炎、蜂窝织炎、肿瘤痛、高钙血症、呕吐、恶心、高胆红素血症、黄疸胆汁淤积、脊髓痛、疾病进展和死亡。

[0383] 表5描述了所有等级(具有发生率 $>5\%$ 的TEAE的患者的数量(%))和 $\geq 3$ 级TEAE,无论与研究治疗的关系如何,以及与研究治疗相关的TEAE(“相关TEAE”)。

[0384] 总共4名患者(8.2%)死亡:两名患者在研究治疗期期间死亡,1名因非相关不良事件(肺炎)死亡且1名因不明原因死亡,其他两名患者在研究随访期期间因疾病进展而死亡。

[0385] 表5-TED14856-不良事件特征的概述:具有发生率 $>5\%$ 的所有TEAE和相关TEAE的患者的数量-安全性群体-B部分

MedDRA PT	TEAE		相关TEAE	
	具有TEAE的患者数量 (%)	具有Gr3 TEAE的患者数量 (%)	具有TEAE的患者数量 (%)	具有Gr3 TEAE的患者数量 (%)
<b>全部</b>	<b>49 (100)</b>	<b>15 (30.6)</b>	<b>26 (53.1)</b>	<b>0</b>
便秘	13 (26.5)	0	3 (6.1)	0
呕吐	13 (26.5)	1 (2.0)	4 (8.2)	0
疲劳	12 (24.5)	2 (4.1)	2 (4.1)	0
腹痛	11 (22.4)	0	2 (4.1)	0
恶心	10 (20.4)	1 (2.0)	2 (4.1)	0
关节痛	9 (18.4)	0	4 (8.2)	0
虚弱	9 (18.4)	0	1 (2.0)	0

MedDRA PT	TEAE		相关TEAE	
腹泻	8 (16.3)	0	1 (2.0)	0
呼吸困难	8 (16.3)	0	1 (2.0)	0
热潮红	7 (14.3)	0	5 (10.2)	0
食欲下降	7 (14.3)	0	2 (4.1)	0
上腹痛	5 (10.2)	0	1 (2.0)	0
背痛	5 (10.2)	0	0	0
尿路感染	5 (10.2)	0	1 (2.0)	0
鼻咽炎	4 (8.2)	0	0	0
胃食管反流性疾病	4 (8.2)	0	3 (6.1)	0
咳嗽	4 (8.2)	0	1 (2.0)	0
发热	4 (8.2)	0	0	0
高血压	4 (8.2)	0	1 (2.0)	0
头痛	3 (6.1)	0	0	0
抑郁症	3 (6.1)	0	2 (4.1)	0
过敏性鼻炎	3 (6.1)	0	0	0
肌肉骨骼痛	3 (6.1)	0	1 (2.0)	0
皮肤干燥	3 (6.1)	0	1 (2.0)	0
ALT升高	3 (6.1)	3 (6.1)	0	0
AST升高	3 (6.1)	3 (6.1)	0	0

[0388] 报告为不良事件(导致剂量修改/SAE)的所有实验室异常都被认为与化合物(1)摄入无关:3例丙氨酸氨基转移酶和天冬氨酸氨基转移酶增加,1例高钙血症,2例高胆红素血症和1例碱性磷酸酶增加。

[0389] 3级和4级血液学实验室异常是有限的:3级在5名患有淋巴细胞减少症的患者中,在1名患有中性粒细胞减少的患者和1名患有贫血的患者中;它们都没有被报告为不良事件。

[0390] 其他3级和4级实验室异常如下:4级在1名患有低钠血症的患者中,在1名患有低钾血症的患者中,在1名患有低钙血症的患者中;3级在2名患有低钠血症的患者中,在1名患有高钙血症的患者中,在2名患有低磷血症的患者中,在6名具有AST增加的患者中,在4名具有ALT增加的患者中,在2名具有ALK增加的患者中和在3名具有胆红素增加的患者中。

[0391] 功效:

[0392] 按照RECISTv.1.1评估总共46/49(93.9%)名患者,并且由独立中心审查(ICR)评估的最佳总体反应(BOR)如下(表6):

[0393] -3名患者(6.5%)具有部分反应(PR),

[0394] -21名患者(45.7%)的疾病稳定(SD),

[0395] -20名患者(43.5%)的疾病进展,并且

[0396] -2名无法评价。

[0397] 在3名患者中观察到客观反应(ORR=6.5%)。在12名患者中观察到临床益处(CR(完全反应)+PR+SD≥24周)(CBR=26.1%)。此外,在13名(28.3%)患者中也观察到肿瘤缩小大于10%。

[0398] 表6-TED14856-由独立中心审查评估的最佳总体反应-功效群体-B部分

		化合物 (1) 400 mg (N = 46)
[0399]	<b>最佳总体反应[n (%) ]</b>	
	数量	46
	完全反应 (CR)	0
		化合物 (1) 400 mg (N = 46)
	部分反应 (PR)	3 (6.5)
	疾病稳定 (SD)	21 (45.7)
	疾病进展 (PD)	20 (43.5)
[0400]	不可评价 (NE)	2 (4.3)
	<b>客观反应率 (确认的CR和PR) [n (%) ]</b>	3 (6.5)
	90% CI	(1.8%, 16.0%)
	<b>临床受益率[n (%) ]</b>	12 (26.1)
	90% CI	(15.8%, 38.8%)

[0401] 由ICR评估的临床受益率 (CBR, 对应于CR+PR+SD $\geq$ 24周) 在ESR1突变患者中是15.8% (3/19), 在患有ESR1野生型的患者中是34.6% (9/26)。

[0402] 4: 研究 (“合并的群体”) 的A部分 (接受等于或大于150mg研究治疗剂量的患者) 和B部分的汇总结果

[0403] 通过将来自接受等于或大于150mg (150-600mg范围) 研究治疗剂量的A部分患者和400mg的B部分患者的患者合并, 进行了事后分析。进行功效分析以评估在2020年3月31日的截止日期时化合物 (1) 对用活性剂量的化合物治疗的59名反应可评价患者 (意味着A部分的13名患者 (排除20mg剂量水平QD后) 和B部分以400mg治疗的46名患者) 的活性。

[0404] 重要的是要注意此群体在先前疗法线, 并且特别是靶向疗法 (诸如最近批准的mTOR和CDK4/6抑制剂) 的数量以及所述疗法对化合物 (1) 活性评估的影响方面的异质性。虽然可以获得关于进展至激素疗法后反应的数据, 但是在患者进展到这些新的靶向药剂后或在几个疗法线后存在的数据很少。因此, 这些分析旨在根据先前的疗法和患者已经采取的先前的数量评估化合物 (1) 在亚群中的活性。

[0405] 上表1a和表1b中提供了在TED14856研究的合并的群体 (N=62) 中治疗的患者的人口统计学和基线疾病特征。

[0406] 按照RECISTv.1.1评估了总共59名患者, 由研究人员评估的最佳总体反应 (BOR) 如下 (表7):

[0407] -4名患者 (6.8%) 具有部分反应 (PR),

[0408] -25名患者 (42.4%) 的疾病稳定 (SD),

[0409] -30名患者 (50.8%) 的疾病进展。

[0410] 在4名患者中观察到客观反应 (ORR=6.8%)。在21名患者中观察到临床益处 (CR (完全反应)+PR+SD $\geq$ 24周) (CBR=35.6%)。

[0411] 表7-TED14856-化合物 (1) 的功效分析-合并的群体

	化合物 (1) $\geq$ 150 mg A部分 (N = 13)	化合物 (1) 400 mg B部分 (N = 46)	全部 (N = 59)	
[0412]	<b>最佳总体反应</b> [n (%) ]			
	完全反应 (CR)	0	0	
	部分反应 (PR)	1 (7.7)	3 (6.5)	4 (6.8)
	疾病稳定 (SD)	7 (53.8)	18 (39.1)	25 (42.4)
	疾病进展 (PD)	5 (38.5)	25 (54.3)	30 (50.8)
<b>客观反应率</b>				
(确认的CR和PR) [n (%) ]	1 (7.7)	3 (6.5)	4 (6.8)	
90% CI	(0.4%, 31.6%)	(1.8%, 16.0%)	(2.3%, 14.8%)	
	化合物 (1) $\geq$ 150 mg A部分 (N = 13)	化合物 (1) 400 mg B部分 (N = 46)	全部 (N = 59)	
[0413]	<b>临床受益率</b> [n (%) ]			
	8 (61.5)	13 (28.3)	21 (35.6)	
	90% CI	(35.5%, 83.4%)	(17.6%, 41.1%)	(25.2%, 47.1%)

[0414] 临床受益率 (CBR, 对应于CR+PR+SD $\geq$ 24周) 在ESR1突变患者中是32.1% (9/28), 并且在具有野生型ESR1的患者中是40.0% (12/30)。

[0415] 为了评价化合物 (1) 的活性, 进行了不同的亚群分析, 如下文详细描述。

[0416] 将本临床研究 (TED14856) 中观察到的结果与文献中的氟维司群的结果进行比较, 以间接比较化合物 (1) 的结果与用氟维司群公布的结果。总共选择了4项使用250mg或500mg氟维司群的比较研究。在氟维司群单一药剂组中, 功效结果 (ORR和CBR) 在研究之间一致, 其中ORR是约7%至约12%, 并且CBR是31%至约37% (参见表8)。

[0417] 在合并的群体分析中 (即, 在更深度预治疗的患者中, 其中预治疗包括靶向疗法和/或氟维司群), 与文献的间接比较示出了与氟维司群研究的功效结果相似的功效结果, 其中ORR是6.8%并且CBR是35.6% (表7和表8)。

[0418] 一般而言, 尽可能多地在同质性群体中进行化合物的活性或功效的评估, 所述同质性群体具有已经暴露于“合理”数量的治疗线的患者或者具有对先前疗法的类似暴露。因此, 分析了以下两个亚群:

[0419] - 第一, 选择并且调查选自TED14856研究的合并的群体的32名患者的子集, 他们先前在转移环境中已经接受了不多于3个治疗线, 并且i) 可能已经接受了先前的化学疗法或CDK4/6抑制剂治疗, 但没有同时接受两者, 并且ii) 没有接受用mTOR的先前的治疗。ORR和PR是12.5% (各自4/32名患者), SD是50% (16/32名患者), 并且PD是37.5% (12/32名患者)。即使与来自4项选定的研究的氟维司群组的患者相比, 这个32名患者的亚群仍然进行了更深度预治疗, 但是CBR的间接比较显示, 化合物 (1) 具有与氟维司群相比更高比率的趋势: 分别为46.9% (15/32) 与31%至约37% (表8和表9)。

[0420] - 第二, 在TED14856研究中确定并且分析了14名患者的亚群, 其先前治疗与根据氟维司群公布研究的先前治疗非常相似, 即所述患者既未接受过先前的靶向疗法也未接受过SERD。在此亚群中, ORR和PR是21.4% (3/14名患者), SD是57.1% (8/14名患者), 并且PD是21.4% (3/14名患者)。总体而言, 在此群体中, 在9/14名患者中观察到了临床益处, 对应于64.3%的CBR (表8和表10)。与来自4项选定的比较研究的氟维司群组的间接比较显示, 化合

物(1)具有更高的ORR和CBR的趋势。

[0421] 表8-TED14856-用氟维司群单一药剂的比较研究

试验	时间段	n	ORR	CBR	环境	先前的 CDK 4/6	先前的 mTOR	先前的 氟维司群
SANDPIPER <sup>1</sup>	2015-2017	134	11.9%	37.3%	2L+	不允许	不允许	不允许
PALOMA-3 <sup>2</sup>	2013-2014	138	11%	36%	2L+	不允许	不允许	不允许
[0422] SoFEA <sup>3</sup>	2004-2010	178	8%	31%	2L+	不允许(在试验日期 时未批准)	不允许(在试验日 期时未批准)	不允许
EFFECT <sup>4</sup>	2003-2005	270	7.4%	32.2%	2L+	不允许(在试验日期 时未批准)	不允许(在试验日 期时未批准)	不允许
TED14856	2017-2019	59	6.8%	35.6%	(2-9L)	允许	允许	允许
	2017-2019	32	12.5%	46.9%	3L	允许	不允许	允许
	2017-2019	14	21.4%	64.3%	2L+	无	无	无

[0423] <sup>1</sup>Baselga J.等人,Phase III study of taselisib(GDC-0032)+fulvestrant(FULV)v FULV in patients(pts)with estrogen receptor(ER)-positive,PIK3CA-mutant(MUT),locally advanced or metastatic breast cancer(MBC):Primary analysis from SANDPIPER.Journal of Clinical Oncology,2018;36:18增刊

[0424] <sup>2</sup>Cristofanilli M.等人,Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive,HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy(PALOMA 3):final analysis of the multicentre,double-blind,phase 3 randomised controlled trial.Lancet Oncology,2016年4月;17(4):425-39

[0425] <sup>3</sup>Johnston S.R.等人,Fulvestrant plus anastrozole or placebo versus exemestane alone after progression on non-steroidal aromatase inhibitors in postmenopausal patients with hormone-receptor-positive locally advanced or metastatic breast cancer(SoFEA):a composite,multicentre,phase 3 randomised trial.Lancet Oncology,2013年9月;14(10):989-98

[0426] <sup>4</sup>Chia S.等人,Double-blind,randomized placebo controlled trial of fulvestrant compared with exemestane after prior nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with hormone receptor positive, advanced breast cancer:Results from EFFECT.Journal of Clinical Oncology,2008; 26(10):1664-70

[0427] 表9-在晚期环境的患者中的探索性功效分析-在转移环境中进行≤3个先前的线的患者的合并群体,其没有进行先前的化学疗法和CDK4/6抑制剂二者(二者均不被允许或允许其中之一)并且没有进行先前的mTOR抑制剂。

探索性功效分析		化合物 (1) ≥ 150 mg A部分 (N = 6)	化合物 (1) 400 mg B部分 (N = 26)	全部 (N = 32)
[0428]	最佳总体反应[n (%) ]			
	完全反应 (CR)	0	0	0
	部分反应 (PR)	1 (16.7)	3 (11.5)	4 (12.5)
	疾病稳定 (SD)	3 (50.0)	13 (50.0)	16 (50.0)
	疾病进展 (PD)	2 (33.3)	10 (38.5)	12 (37.5)
客观反应率 (确认的CR和PR) [n (%) ]		1 (16.7)	3 (11.5)	4 (12.5)
90% CI		(0.9%, 58.2%)	(3.2%, 27.2%)	(4.4%, 26.4%)
临床受益率[n (%) ]		4 (66.7)	11 (42.3)	15 (46.9)
90% CI		(27.1%, 93.7%)	(25.8%, 60.2%)	(31.5%, 62.7%)

[0429] 表10-TED14856- 在没有先前的mTOR、先前的CDK4/6和先前的氟维司群的情况下，在晚期环境的患者中的探索性功效分析-合并的群体 (n=14)

探索性功效分析		化合物 (1) ≥ 150 mg A部分 (N = 3)	化合物 (1) 400 mg B部分 (N = 11)	全部 (N = 14)
[0430]	最佳总体反应[n (%) ]			
	完全反应 (CR)	0	0	0
	部分反应 (PR)	0	3 (27.3)	3 (21.4)
	疾病稳定 (SD)	2 (66.7)	6 (54.5)	8 (57.1)
	疾病进展 (PD)	1 (33.3)	2 (18.2)	3 (21.4)
总体反应率 (确认的CR和PR) [n (%) ]		0	3 (27.3)	3 (21.4)
90% CI		NC	(7.9%, 56.4%)	(6.1%, 46.6%)
临床受益率[n (%) ]		2 (66.7)	7 (63.6)	9 (64.3)
90% CI		(13.5%, 98.3%)	(35.0%, 86.5%)	(39.0%, 84.7%)

#### [0431] 结论

[0432] 在进展至与ET组合的CDK4/6抑制剂后，目前没有关键或相关的比较性研究证明ET (内分泌疗法) 的功效，无论是作为单一药剂还是与靶向疗法组合。在此群体中仍存在明显未满足的医疗需求，其需要在口服治疗施用选项中添加新型疗法，像新的SERD化合物，诸如本文所述的化合物(1)。

[0433] 本文所述的研究显示，化合物(1)在转移性乳腺癌患者中是良好耐受的，并且在从20至600mg的所有测试的剂量水平下均具有有利的安全性特征。观察到的不良事件(AE)通常是1级或2级。

[0434] 化合物(1)示出了高ER占有率，并且<sup>18</sup>FES-PET扫描的结果指示从150mg剂量水平开始至高达600mg剂量水平，几乎90%或更高的ER占有率。

[0435] 化合物(1)的药代动力学指示在重复口服施用后至多600mg的暴露的有限积累和剂量成比例增加。在此剂量下，重复施用后的平均C<sub>谷</sub>浓度远高于最低浓度，从而允许90%的ER占有率。食物的影响很小，并且化合物(1)可以随或不随食物一起施用。

[0436] 由于在研究中没有观察到DLT和MTD，150至600mg的剂量被评估为适合于治疗如上所定义的癌症患者。选择400mg QD单一药剂的剂量用于扩展群组。

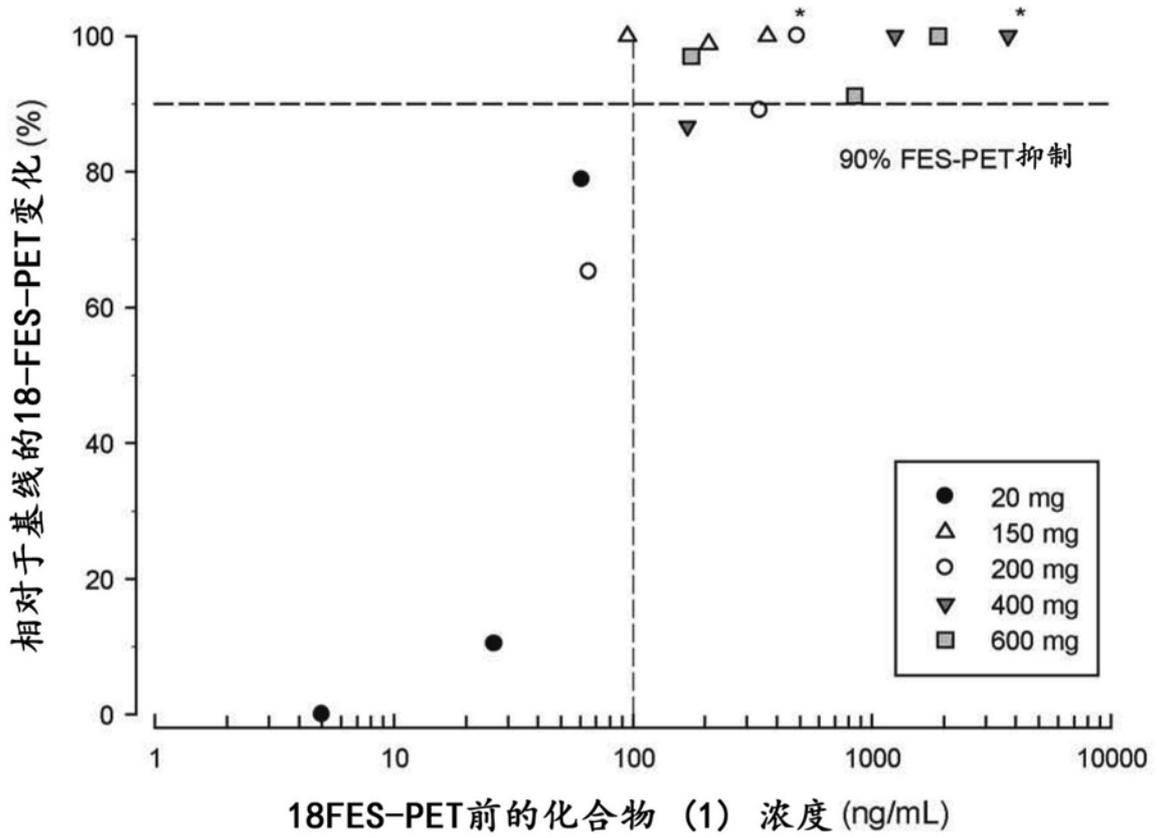
[0437] 在深度预治疗的患者的合并的群体中，用150-600mg QD的化合物(1)观察到的活性结果示出了对疾病的持久控制，且长期稳定率高(CBR是35.6%)。在这些深度预治疗的患

者中,ORR和CBR结果与历史氟维司群结果的间接比较示出了类似的趋势,但是来自氟维司群研究的患者的深度预治疗程度较低(他们既没有接受先前的靶向疗法,也没有接受氟维司群)。

[0438] 基于间接文献比较,与历史氟维司群表现相比,根据先前的疗法线的数量以及先前的靶向疗法对亚群进行的分析显示更高的客观反应率、部分反应和临床受益率的趋势。

[0439] 在化合物(1)与来自选定的比较研究的氟维司群组的间接比较中,以及在首次接受靶向疗法和氟维司群治疗的类似患者群体中,观察到更高的ORR和CBR的趋势。

[0440] 此外,化合物(1)的安全性和耐受性特征在本文呈现的研究中是有利的,其中TEAE等级低且没有相关的严重不良事件。



在先前的治疗施用后16-25小时  
(两名患者为10小时, 用\*指示)  
进行的治疗后<sup>18</sup>F-FES-PET扫描

图1