

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **045088**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2023.10.27**

(21) Номер заявки  
**201892712**

(22) Дата подачи заявки  
**2017.06.29**

(51) Int. Cl. *A61K 31/454* (2006.01)  
*A61K 31/4745* (2006.01)  
*C12Q 1/68* (2018.01)

---

(54) **СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ РАКА ЯИЧНИКА**

---

(31) **62/356,461; 62/402,427; 62/470,141**

(32) **2016.06.29; 2016.09.30; 2017.03.10**

(33) **US**

(43) **2019.08.30**

(86) **PCT/US2017/040039**

(87) **WO 2018/005818 2018.01.04**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**ТЕСАРО, ИНК. (US)**

(72) Изобретатель:  
**Хедли Мэри Линн, Мартелл Роберт  
(US)**

(74) Представитель:  
**Нилова М.И. (RU)**

(56) Audeh. Novel treatment strategies in triple-negative breast cancer: specific role of poly(adenosine diphosphate-ribose) polymerase inhibition, Pharmgenomics Pers. Med., October 2014, vol. 7, p. 307-316, especially pg 310, col. 1, para 4, pg 312, col. 1, para 2, pg 313, col. 2, para 2  
US-A1-20090123419

---

(57) В изобретении предусмотрены способы введения ингибитора PARP пациенту с раком.

**B1**

**045088**

**045088**

**B1**

### Предпосылки создания изобретения

Рак является серьезной проблемой общественного здравоохранения, при этом только в 2009 г. в Соединенных Штатах Америки от рака умерло 562340 человек. American Cancer Society, Cancer Facts & Figures 2009 (доступно на сайте Американского онкологического общества). Одной из основных проблем в лечении рака является выявление соответствующих полезных с клинической точки зрения характеристик конкретного рака у пациента, а затем на основании этих характеристик составление плана лечения, наиболее подходящего для данного рака у пациента.

Рак яичника занимает 5-е место среди общих причин смертности от рака у женщин и составляет 5% всех случаев смерти от рака у женщин. По оценкам в 2014 г. будет зарегистрировано 21980 новых случаев рака яичника, и по оценкам 14270 женщин умрут от этого заболевания. Ожидаемая заболеваемость эпителиальным раком яичника у женщин в США в 2012 г. составляет приблизительно 22280 случаев (15500 смертей), а в Европе в 2012 г. по оценкам число случаев составляет 65538 пациентов (42704 смертей). Эпителиальная карцинома составляет от 85 до 90% случаев рака яичника. Хотя исторически считалось, что данное заболевание развивается из поверхности яичника, новые данные дают основание предположить, что по меньшей мере некоторые формы рака яичника берут свое начало от конкретных клеток в части фаллопиевой трубы. Фаллопиевы трубы, маленькие протоки, которые связывают яичники женщины с ее маткой, являются частью репродуктивной системы женщины. В нормальной женской репродуктивной системе имеются две фаллопиевы трубы, по одной с каждой стороны матки. Раковые клетки, которые берут свое начало в фаллопиевой трубе, могут выходить на поверхность яичника на ранней стадии. Термин "рак яичника" часто используют для описания видов эпителиального рака, которые берут свое начало в яичнике, фаллопиевой трубе и слизистой оболочке брюшной полости, называемой брюшиной. При постановке диагноза у большинства женщин наблюдается поздняя стадия заболевания, что является причиной высокого показателя смертности.

Стандартная терапия рака яичника на поздней стадии обычно заключается в хирургической циторедукции и химиотерапевтическом режиме. Начальная химиотерапия состоит из химиотерапии с применением таксана или средств на основе платины или их комбинации. Хотя примерно 75% пациентов отвечают на терапию первой линии, у 70% таких пациентов, у которых изначально наблюдался ответ, в конечном счете, случается рецидив в течение 1-3 лет. После рецидива у пациентов наблюдается умеренный или слабый ответ на последующую химиотерапию. Кроме того, непереносимость средств на основе платины представляет собой клиническую проблему, так как риск развития разновидностей кумулятивной токсичности увеличивается в ходе продолжающихся схем лечения. Существует значительная неудовлетворенная потребность из-за высокой частоты рецидивов, несмотря на изначально высокую частоту ответа. Попытки улучшить стандартную химиотерапию на основе двух лекарственных средств (карбоплатин и паклитаксел) путем добавления третьего цитотоксического лекарственного средства (топотекан, гемцитабин или доксил) были неудачными (du Bois et al., 2006; и Pfisterer et al., 2006). Серьезной задачей на ближайшее будущее будет отбор пациентов с поздней стадией рака яичника, которые будут извлекать наибольшую пользу от специфических нацеливающихся средств в условиях первой линии лечения или поддерживающей терапии. Поддерживающая терапия после достижения ответа от начальной химиотерапии может представлять подход, заключающийся в обеспечении клинической пользы путем отсрочки побочных эффектов прогрессировать заболевания, отсрочки необходимости в токсической химиотерапии и продления общей выживаемости.

Поли(ADP-рибозо)полимеразы (PARP) представляют собой семейство ферментов, вовлеченных в различные виды активности в ответ на повреждение ДНК. PARP-1 является ключевым ферментом репарации ДНК, который опосредует репарацию однонитевого разрыва (SSB) посредством пути эксцизионной репарации оснований (BER). Было показано, что ингибиторы PARP селективно уничтожают опухолевые клетки, которые содержат мутации BRCA1 и BRCA2. Кроме того, данные доклинических и предварительных клинических исследований дают основание предположить, что ингибиторы PARP являются селективно цитотоксичными в отношении опухолей с дефицитом репарации посредством гомологичной рекомбинации, вызванным нарушением функции генов, отличных от BRCA1 или BRCA2.

### Краткое описание изобретения

Настоящее изобретение отчасти основано на открытии того, что ингибиторы PARP можно применять для лечения видов рака, характеризующихся BRCA1 и/или BRCA2 дикого типа или мутантного типа ("гены BRCA"), например, при отсутствии или наличии мутации в генах BRCA. Соответственно аспекты настоящего изобретения относятся к способам лечения пациентов с раком, предусматривающим введение пациенту средства терапии, нацеливающегося на PARP, независимо от статуса BRCA или независимо от статуса репарации ДНК у пациента или рака. В других аспектах настоящее изобретение относится к способам лечения пациентов с раком, предусматривающим введение пациенту средства терапии, нацеливающегося на PARP, где терапию начинают до определения статуса BRCA или статуса HRD у пациента или рака. В других аспектах настоящее изобретение относится к способам лечения пациентов с раком, предусматривающим введение пациенту средства терапии, нацеливающегося на PARP, где терапию начинают при отсутствии данных определения статуса BRCA или статуса репарации ДНК у пациента или рака. В других аспектах настоящее изобретение относится к способам лечения пациентов с раком,

предусматривающим введение средства терапии, нацеливающегося на PARP, пациенту, характеризующемуся отсутствием мутации в BRCA1 и/или BRCA2. В других аспектах настоящее изобретение относится к способам лечения пациентов с раком, предусматривающим введение средства терапии, нацеливающегося на PARP, пациенту, характеризующемуся отсутствием мутации в гене, вовлеченном в репарацию ДНК. В других аспектах настоящее изобретение относится к способам лечения пациентов с раком, предусматривающим введение средства терапии, нацеливающегося на PARP, пациенту, характеризующемуся отсутствием мутации в гене, вовлеченном в гомологичную рекомбинацию. В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к способам лечения пациентов с раком, предусматривающим введение средства терапии, нацеливающегося на PARP, пациенту, у которого имеется рак, характеризующийся отсутствием мутации в BRCA1 или BRCA2. В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к способам лечения пациентов с раком, предусматривающим введение средства терапии, нацеливающегося на PARP, пациенту, у которого имеется рак, характеризующийся отсутствием мутации в гене, вовлеченном в гомологичную рекомбинацию.

В вариантах осуществления средства терапии, нацеливающегося на PARP, вводят в дозе, эквивалентной приблизительно 100 мг, приблизительно 200 мг или приблизительно 300 мг нирапариба или его соли или производного. В определенных вариантах осуществления средство терапии, нацеливающееся на PARP, вводят в дозе, эквивалентной приблизительно 100 мг нирапариба или его соли или производного. В определенных вариантах осуществления средство терапии, нацеливающееся на PARP, вводят в дозе, эквивалентной приблизительно 200 мг нирапариба или его соли или производного. В определенных вариантах осуществления средство терапии, нацеливающееся на PARP, вводят в дозе, эквивалентной приблизительно 300 мг нирапариба или его соли или производного.

В некоторых вариантах осуществления средство терапии, нацеливающееся на PARP, вводят согласно режиму, определенному для достижения

- i) продленной выживаемости без прогрессировать по сравнению с контролем;
- ii) сниженной доли рисков прогрессирования заболевания или смерти по сравнению с контролем;
- iii) продленной общей выживаемости по сравнению с контролем; или
- iv) общей частоты ответа, составляющей по меньшей мере 30%.

В вариантах осуществления терапия, нацеливающаяся на PARP, предусматривает введение средства, которое ингибирует PARP-1 и/или PARP-2. В некоторых вариантах осуществления средство представляет собой малую молекулу, нуклеиновую кислоту, полипептид (например, антитело), углевод, липид, металл или токсин. В связанных вариантах осуществления средство представляет собой ABT-767, AZD 2461, BGB-290, BGP 15, CEP 9722, E7016, E7449, флузопариб, INO1001, JPI 289, MP 124, нирапариб, олапариб, ONO2231, рукапариб, SC 101914, талазопариб, велипариб, WW 46 или их соли или производные. В некоторых связанных вариантах осуществления средство представляет собой нирапариб, олапариб, рукапариб, талазопариб, велипариб или их соли или производные. В определенных вариантах осуществления средство представляет собой нирапариб или его соль или производное. В определенных вариантах осуществления средство представляет собой олапариб или его соль или производное. В определенных вариантах осуществления средство представляет собой рукапариб или его соль или производное. В определенных вариантах осуществления средство представляет собой талазопариб или его соль или производное. В определенных вариантах осуществления средство представляет собой велипариб или его соль или производное.

В некоторых вариантах осуществления способы обеспечивают продление выживаемости без прогрессировать по сравнению с контролем. В некоторых вариантах осуществления способы обеспечивают снижение доли рисков прогрессировать заболевания или смерти по сравнению с контролем. В некоторых вариантах осуществления способы обеспечивают продление общей выживаемости по сравнению с контролем. В некоторых вариантах осуществления с помощью способов достигают общей частоты ответа, составляющей по меньшей мере 30%. В некоторых вариантах осуществления с помощью способов достигают улучшенной выживаемости без прогрессировать 2 по сравнению с контролем. В некоторых вариантах осуществления с помощью способов достигают улучшенного интервала между курсами химиотерапии по сравнению с контролем. В некоторых вариантах осуществления с помощью способов достигают улучшенного периода времени до первой последующей терапии по сравнению с контролем. В некоторых вариантах осуществления с помощью способов достигают улучшенного периода времени до второй последующей терапии по сравнению с контролем. В некоторых вариантах осуществления было определено, что способы не оказывают неблагоприятного влияния на качество жизни, как определено с помощью FOSI и/или EQ-5D-5L. В некоторых вариантах осуществления было определено, что способы не оказывают влияния на эффективность последующего лечения с помощью химиотерапевтического средства (например, средства на основе платины, в том числе без ограничения цисплатина, карбоплатина, оксалиплатина, надаплатина, тетранитрата триплатина, фенантриплатина, пикоплатина или сатраплатина).

В некоторых вариантах осуществления такие виды рака выбраны из гинекологических видов рака (т.е. видов рака женской репродуктивной системы). В некоторых вариантах осуществления виды рака женской репродуктивной системы включают без ограничения рак яичника, рак фаллопиевой(ых) трубы(труб), рак брюшины и рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления гинекологиче-

ский рак ассоциирован с дефицитом репарации посредством гомологичной рекомбинации/дефицитом гомологичной репарации ("HRD") и/или мутацией(ями) BRCA1/2. В некоторых вариантах осуществления гинекологический рак является чувствительным к средствам на основе платины. В некоторых вариантах осуществления гинекологический рак отвечал на средство терапии на основе платины. В некоторых вариантах осуществления гинекологический рак приобрел устойчивость к средству терапии на основе платины. В некоторых вариантах осуществления гинекологический рак в один момент времени проявил частичный или полный ответ на средство терапии на основе платины. В некоторых вариантах осуществления гинекологический рак является в настоящее время устойчивым к средству терапии на основе платины.

В определенных вариантах осуществления рак представляет собой рак яичника, рак фаллопиевой(ых) трубы(труб) или рак брюшины. В определенных вариантах осуществления рак представляет собой рак молочной железы.

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рецидивирующий рак.

В некоторых вариантах осуществления средство терапии, нацеливающееся на PARP, является применимым в лечении пациентов с раком, характеризующихся положительным статусом HRD. В некоторых вариантах осуществления средство терапии, нацеливающееся на PARP, является применимым в лечении пациентов с раком, характеризующихся положительным статусом HRD, где пациенты дополнительно характеризуются отсутствием мутации в BRCA1 и/или BRCA2. В некоторых вариантах осуществления средство терапии, нацеливающееся на PARP, является применимым в лечении пациентов с раком, характеризующихся положительным статусом HRD, где пациенты дополнительно характеризуются отсутствием герминальной мутации в BRCA1 и/или BRCA2. В некоторых вариантах осуществления положительный статус HRD определяют путем количественного определения числа характерных областей хромосомных aberrаций ("CA") в образце пациента. В некоторых вариантах осуществления образец опухоли от пациента характеризуется положительным статусом HRD.

В некоторых вариантах осуществления средство терапии, нацеливающееся на PARP, является применимым в лечении пациентов с раком, характеризующихся отсутствием герминальной мутации в BRCA1 и BRCA2. В некоторых вариантах осуществления средство терапии, нацеливающееся на PARP, является применимым в лечении пациентов с опухолями, чувствительными к средствам на основе платины, которые также характеризуются отсутствием герминальной мутации в BRCA1 и BRCA2.

В некоторых вариантах осуществления средство терапии, нацеливающееся на PARP, является применимым в лечении пациентов с раком, характеризующихся отсутствием HRD. В некоторых вариантах осуществления средство терапии, нацеливающееся на PARP, является применимым в лечении пациентов с чувствительным к средствам на основе платины рецидивирующим раком яичника, где пациент не характеризуется HRD или где пациент характеризуется отсутствием HRD. В некоторых вариантах осуществления отсутствие HRD дополнительно характеризуется отсутствием "хромосомных aberrаций" или "CA". CA относится к выявляемому изменению хромосомной ДНК в образце. В некоторых вариантах осуществления CA может относиться к по меньшей мере одной из трех пересекающихся категорий: потере гетерозиготности (LOH), аллельному дисбалансу (например, аллельному дисбалансу в теломерах (TAI)) или транзиции, обуславливающей значительные изменения последовательности (LST).

Соответственно в некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ введения средства терапии, нацеливающегося на PARP, пациенту, у которого имеется рецидивирующий и/или чувствительный к средствам на основе платины рак, выбранный из рака яичника, рака фаллопиевой трубы или первичного рака брюшины, предусматривающий введение средства терапии, нацеливающегося на PARP, пациенту в соответствии с режимом, определенным для достижения продленной выживаемости без прогрессировать по сравнению с контролем.

Среди прочего настоящим изобретением продемонстрирована значительная клиническая эффективность нирапариба, например, при введении определенным популяциям пациентов (например, популяциям, страдающим от определенных опухолей или восприимчивым к ним; популяциям, характеризующимся наличием или определенным уровнем конкретного маркера, такого как, например, статус HRD и/или мутация BRCA1/2 и т.д.; популяциям, которые могли или не могли получать или получали другую терапию и т.д.) и/или в соответствии с определенными режимами. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ введения средства терапии, нацеливающегося на PARP, пациенту, у которого имеется рецидивирующий и/или чувствительный к средствам на основе платины рак, выбранный из рака яичника, рака фаллопиевой трубы или первичного рака брюшины, предусматривающий введение средства терапии, нацеливающегося на PARP, пациенту в соответствии с режимом, определенным для достижения сниженной доли рисков прогрессировать заболевания или смерти по сравнению с контролем.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ введения средства терапии, нацеливающегося на PARP, пациенту, у которого имеется рецидивирующий и/или чувствительный к средствам на основе платины рак, выбранный из рака яичника, рака фаллопиевой трубы или первичного рака брюшины, предусматривающий введение средства терапии, нацеливающегося на PARP, пациенту в соответствии с режимом, определенным для достижения продленной общей выжи-



В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется по меньшей мере одна мутация, выбранная из

- (i) герминальной мутации в BRCA1 и/или BRCA2; или
- (ii) спорадической мутации в BRCA1 и/или BRCA2.

В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется герминальная мутация в BRCA1 и/или BRCA2.

В некоторых вариантах осуществления режим определяется для достижения доли рисков прогрессировать заболевания, составляющей менее приблизительно 0,5. В некоторых вариантах осуществления доля рисков прогрессировать заболевания составляет менее приблизительно 0,4. В некоторых вариантах осуществления доля рисков прогрессировать заболевания составляет менее приблизительно 0,3.

В некоторых вариантах осуществления режим определяется для достижения продленной выживаемости без прогрессировать, составляющей по меньшей мере 9 месяцев. В некоторых вариантах осуществления продленная выживаемость без прогрессировать составляет по меньшей мере 12 месяцев. В некоторых вариантах осуществления продленная выживаемость без прогрессировать составляет по меньшей мере 15 месяцев. В некоторых вариантах осуществления продленная выживаемость без прогрессировать составляет по меньшей мере 21 месяц.

В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется спорадическая мутация в BRCA1 и/или BRCA2.

В некоторых вариантах осуществления пациент характеризуется отсутствием герминальной мутации в BRCA1 или BRCA2. В некоторых вариантах осуществления пациент характеризуется отсутствием HRD. В некоторых вариантах осуществления пациент характеризуется отсутствием герминальной мутации в BRCA1 или BRCA2 и отсутствием HRD.

В некоторых вариантах осуществления пациент характеризуется отсутствием спорадической мутации в BRCA1 или BRCA2. В некоторых вариантах осуществления пациент характеризуется отсутствием HRD. В некоторых вариантах осуществления пациент характеризуется отсутствием спорадической мутации в BRCA1 или BRCA2 и отсутствием HRD. В некоторых вариантах осуществления отсутствие HRD дополнительно характеризуется отсутствием "хромосомных aberrаций" или "CA". CA относится к выявляемому изменению хромосомной ДНК в образце. В некоторых вариантах осуществления CA может относиться к по меньшей мере одной из трех пересекающихся категорий: потере гетерозиготности (LOH), аллельному дисбалансу (например, аллельному дисбалансу в теломерах (TAI)) или транзиции, обуславливающей значительные изменения последовательности (LST).

В некоторых вариантах осуществления пациент характеризуется отсутствием мутации в BRCA1 или BRCA2 (например, отсутствием как герминальных мутаций BRCA1/2, так и спорадических мутаций BRCA1/2).

В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется опухоль с положительным статусом дефицита гомологичной рекомбинации.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ введения средства терапии, нацеливающегося на PARP, пациенту, характеризующемуся отсутствием герминальной мутации BRCA1/2, где у пациента имеется опухоль с положительным статусом дефицита гомологичной рекомбинации.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ введения средства терапии, нацеливающегося на PARP, пациенту, у которого имеется спорадическая мутация в BRCA1 или BRCA2, где у пациента имеется опухоль с положительным статусом дефицита гомологичной рекомбинации.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ введения средства терапии, нацеливающегося на PARP, пациенту, характеризующемуся отсутствием мутации в BRCA1/2 (т.е. пациенту с BRCA<sup>wt</sup>), где у пациента имеется опухоль с положительным статусом дефицита гомологичной рекомбинации.

В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется опухоль с отрицательным статусом дефицита гомологичной рекомбинации. В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется опухоль, дополнительно характеризующаяся тем, что она является отрицательной в отношении герминальных мутаций в BRCA1 или BRCA2.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ введения средства терапии, нацеливающегося на PARP, пациенту, характеризующемуся герминальной мутацией в BRCA1 или BRCA2 (gBRCA<sup>mut</sup>), в соответствии с режимом, определенным для достижения доли рисков прогрессировать заболевания, составляющей менее приблизительно 0,4. В некоторых таких вариантах осуществления доля рисков прогрессировать заболевания составляет менее приблизительно 0,3.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ введения средства терапии, нацеливающегося на PARP, пациенту, характеризующемуся герминальной мутацией в BRCA1 или BRCA2 (gBRCA<sup>mut</sup>), в соответствии с режимом, определенным для достижения продленной выживаемости без прогрессирования, составляющей по меньшей мере 9 месяцев. В некоторых вариантах осуществления продленная выживаемость без прогрессирования составляет по меньшей мере 12 месяцев

или по меньшей мере 21 месяц.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ введения средства терапии, нацеливающегося на PARP, пациенту, характеризующемуся отсутствием герминальной мутации BRCA1/2, где у пациента имеется опухоль с положительным статусом дефицита гомологичной рекомбинации, в соответствии с режимом, определенным для достижения доли рисков прогрессирования заболевания, составляющей менее приблизительно 0,5. В некоторых таких вариантах осуществления доля рисков прогрессирования заболевания составляет менее приблизительно 0,4.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ введения средства терапии, нацеливающегося на PARP, пациенту, характеризующемуся отсутствием герминальной мутации BRCA1/2, где у пациента имеется опухоль с положительным статусом дефицита гомологичной рекомбинации, в соответствии с режимом, определенным для достижения продленной выживаемости без прогрессирования, составляющей по меньшей мере 12 месяцев.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ введения средства терапии, нацеливающегося на PARP, пациенту, характеризующемуся отсутствием герминальной мутации в BRCA1/2, в соответствии с режимом, определенным для достижения доли рисков прогрессировать заболевания, составляющей менее приблизительно 0,5.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ введения средства терапии, нацеливающегося на PARP, пациенту, характеризующемуся отсутствием герминальной мутации BRCA1/2, в соответствии с режимом, определенным для достижения продленной выживаемости без прогрессировать, составляющей по меньшей мере 9 месяцев или по меньшей мере 12 месяцев.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ введения средства терапии, нацеливающегося на PARP, пациенту, у которого имеется спорадическая мутация в BRCA1 или BRCA2, где у пациента имеется опухоль с положительным статусом дефицита гомологичной рекомбинации, в соответствии с режимом, определенным для достижения доли рисков прогрессировать заболевания, составляющей менее приблизительно 0,4. В некоторых вариантах осуществления доля рисков прогрессировать заболевания составляет менее приблизительно 0,3.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ введения средства терапии, нацеливающегося на PARP, пациенту, у которого имеется спорадическая мутация в BRCA1 или BRCA2, где у пациента имеется опухоль с положительным статусом дефицита гомологичной рекомбинации, в соответствии с режимом, определенным для достижения продленной выживаемости без прогрессировать, составляющей по меньшей мере 20 месяцев.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ введения средства терапии, нацеливающегося на PARP, пациенту, характеризующемуся отсутствием мутации BRCA1/2 (т.е. пациенту с BRCA<sup>w1</sup>), где у пациента имеется опухоль с положительным статусом дефицита гомологичной рекомбинации, в соответствии с режимом, определенным для достижения доли рисков прогрессировать заболевания, составляющей менее приблизительно 0,5. В некоторых вариантах осуществления доля рисков прогрессировать заболевания составляет менее приблизительно 0,4.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ введения средства терапии, нацеливающегося на PARP, пациенту, характеризующемуся отсутствием мутации BRCA1/2 (т.е. пациенту с BRCA<sup>w1</sup>), где у пациента имеется опухоль с положительным статусом дефицита гомологичной рекомбинации, в соответствии с режимом, определенным для достижения продленной выживаемости без прогрессировать, составляющей по меньшей мере 9 месяцев или по меньшей мере 12 месяцев.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ введения средства терапии, нацеливающегося на PARP, пациенту, характеризующемуся отсутствием герминальной мутации BRCA1/2, где у пациента имеется опухоль с отрицательным статусом дефицита гомологичной рекомбинации.

В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется серозный рак яичника высокой степени злокачественности или рак яичника высокой степени злокачественности преимущественно серозной гистологии.

В некоторых вариантах осуществления способы предусматривают продолжение лечения до прогрессирования заболевания или появления неприемлемой токсичности.

В некоторых вариантах осуществления способы предусматривают снижение дозы средства терапии, нацеливающегося на PARP, в соответствии с токсичностью лечения. В некоторых связанных вариантах осуществления способы предусматривают снижение дозы средства терапии, нацеливающегося на PARP, от приблизительно дозы, эквивалентной приблизительно 300 мг, до дозы, эквивалентной приблизительно 200 мг.

В некоторых вариантах осуществления режим предусматривает множество доз для перорального приема.

В некоторых вариантах осуществления режим предусматривает введение дозы один раз в сутки (QD).

В некоторых вариантах осуществления режим предусматривает по меньшей мере один 28-суточный цикл введения доз средства терапии, нацеливающегося на PARP.

В некоторых вариантах осуществления дозу для перорального приема вводят в одной или более единичных лекарственных формах.

В некоторых вариантах осуществления одна или более единичных лекарственных форм представляют собой капсулы.

В некоторых вариантах осуществления доза для перорального приема представляет собой количество средства терапии, нацеливающегося на PARP, эквивалентное диапазону от приблизительно 5 мг до приблизительно 400 мг нирапариба. В некоторых вариантах осуществления количество средства терапии, нацеливающегося на PARP, эквивалентно приблизительно 5 мг, приблизительно 10 мг, приблизительно 25 мг, приблизительно 50 мг, приблизительно 100 мг, приблизительно 150 мг, приблизительно 200 мг, приблизительно 250 мг, приблизительно 300 мг, приблизительно 350 мг или приблизительно 400 мг нирапариба. В некоторых вариантах осуществления количество средства терапии, нацеливающегося на PARP, эквивалентно приблизительно 300 мг нирапариба. В некоторых вариантах осуществления количество средства терапии, нацеливающегося на PARP, эквивалентно приблизительно 200 мг нирапариба.

В некоторых вариантах осуществления каждая единичная лекарственная форма эквивалентна приблизительно 100 мг, приблизительно 200 мг или приблизительно 300 мг нирапариба.

В некоторых вариантах осуществления каждая доза QD эквивалентна приблизительно 100 мг, приблизительно 200 мг или приблизительно 300 мг нирапариба. В некоторых вариантах осуществления каждую дозу QD вводят в виде трех единичных лекарственных форм, эквивалентных приблизительно 100 мг нирапариба.

В некоторых вариантах осуществления выживаемость без прогрессировать характеризуется полным ответом одной или более целевых опухолей.

В некоторых вариантах осуществления выживаемость без прогрессировать характеризуется частичным ответом одной или более целевых опухолей.

В некоторых вариантах осуществления пациент находится в состоянии натошак.

В некоторых вариантах осуществления пациент находится в состоянии после приема пищи.

В некоторых вариантах осуществления продленная выживаемость без прогрессировать составляет по меньшей мере 9 месяцев. В некоторых вариантах осуществления продленная выживаемость без прогрессировать составляет по меньшей мере 12 месяцев. В некоторых вариантах осуществления продленная выживаемость без прогрессировать составляет по меньшей мере 18 месяцев. В некоторых вариантах осуществления продленная выживаемость без прогрессировать составляет по меньшей мере 21 месяц. В некоторых вариантах осуществления продленная выживаемость без прогрессировать составляет по меньшей мере 24 месяца. В некоторых вариантах осуществления продленная выживаемость без прогрессировать составляет по меньшей мере 27 месяцев. В некоторых вариантах осуществления продленная выживаемость без прогрессировать составляет по меньшей мере 30 месяцев. В некоторых вариантах осуществления продленная выживаемость без прогрессировать составляет по меньшей мере 33 месяца. В некоторых вариантах осуществления продленная выживаемость без прогрессировать составляет по меньшей мере 36 месяцев.

В некоторых вариантах осуществления доля рисков прогрессировать заболевания составляет приблизительно 0,3. В некоторых вариантах осуществления доля рисков прогрессировать заболевания составляет приблизительно 0,45. В некоторых вариантах осуществления доля рисков прогрессировать заболевания составляет приблизительно 0,5. В некоторых вариантах осуществления доля рисков прогрессировать заболевания составляет менее приблизительно 0,5. В некоторых вариантах осуществления доля рисков прогрессировать заболевания составляет менее приблизительно 0,45. В некоторых вариантах осуществления доля рисков прогрессировать заболевания составляет менее приблизительно 0,4. В некоторых вариантах осуществления доля рисков прогрессировать заболевания составляет менее приблизительно 0,35. В некоторых вариантах осуществления доля рисков прогрессировать заболевания составляет менее приблизительно 0,3.

В некоторых вариантах осуществления средство терапии, нацеливающееся на PARP, вводят в качестве поддерживающей терапии.

В некоторых вариантах осуществления средство терапии, нацеливающееся на PARP, представляющее собой поддерживающую терапию, не оказывает значительного влияния на эффективность следующей линии терапии (например, последующего лечения). В некоторых вариантах осуществления следующая линия терапии предусматривает введение химиотерапевтического средства. В некоторых вариантах осуществления химиотерапевтическое средство представляет собой средство на основе платины. В некоторых таких вариантах осуществления средство на основе платины выбрано из цисплатина, карбоплатина, оксалиплатина, надаплатина, тетранитрата триплатина, фенантриплатина, пикоплатина или сатраплатина.

#### **Краткое описание графических материалов**

На фиг. 1 изображено графическое представление выживаемости без прогрессировать у пациентов с геномной мутацией BRCA (gBRCA<sup>mut</sup>) при лечении с помощью нирапариба или плацебо. На оси y показано значение оцененной функции выживаемости, а на оси x показано время (в месяцах) с момента рандомизации. Доля рисков прогрессировать заболевания показана на графике как HR (95% CI) 0,27 (0,173, 0,410).

На фиг. 2 изображено графическое представление выживаемости без прогрессировать у пациентов,

у которых отсутствует геномная мутация BRCA (без gBRCA), но имеется HRD-положительная опухоль (положительный статус HRD), при лечении с помощью нирапариба или плацебо. На оси y показано значение оцененной функции выживаемости, а на оси x показано время (в месяцах) с момента рандомизации. Доля рисков прогрессировать заболевания показана на графике как HR (95% CI) 0,38 (0,243, 0,586).

На фиг. 3 изображено графическое представление выживаемости без прогрессирования у пациентов, у которых отсутствует геномная мутация BRCA (без gBRCA), при лечении с помощью нирапариба или плацебо. Эта популяция включает пациентов с HRD или без него. На оси y показано значение оцененной функции выживаемости, а на оси x показано время (в месяцах) с момента рандомизации. Доля рисков прогрессирования заболевания показана на графике как HR (95% CI) 0,45 (0,338, 0,607).

На фиг. 4 изображено графическое представление выживаемости без прогрессирования у пациентов, у которых отсутствует геномная мутация BRCA (без gBRCA) и имеется HRD-отрицательная опухоль (отрицательный статус HRD), при лечении с помощью нирапариба или плацебо. На оси y показано значение оцененной функции выживаемости, а на оси x показано время (в месяцах) с момента рандомизации. Доля рисков прогрессирования заболевания показана на графике как HR (95% CI) 0,58 (0,361, 0,922).

На фиг. 5 изображено графическое представление выживаемости без прогрессирования у объединенной исследуемой популяции, состоящей из популяций с gBRCAmut и без gBRCAmut, при лечении с помощью нирапариба или плацебо. На оси y показано значение оцененной функции выживаемости, а на оси x показано время (в месяцах) с момента рандомизации.

На фиг. 6 изображено графическое представление выживаемости без прогрессирования в подгруппе HRD-полож./BRCAwt из когорты без gBRCAmut при лечении с помощью нирапариба или плацебо. На оси y показано значение оцененной функции выживаемости, а на оси x показано время (в месяцах) с момента рандомизации.

На фиг. 7 изображено графическое представление выживаемости без прогрессирования в подгруппе HRD-полож./соматическая BRCAmut из когорты без gBRCAmut при лечении с помощью нирапариба или плацебо. На оси y показано значение оцененной функции выживаемости, а на оси x показано время (в месяцах) с момента рандомизации.

На фиг. 8 изображено графическое представление изменения средних значений от исходного уровня ( $\pm$ SE) для количества тромбоцитов с течением времени: когорты всех пациентов.

На фиг. 9 изображено графическое представление выживаемости без прогрессирования в когорте gBRCAmut на основании оценки IRC по дозе нирапариба, вводимого в течение наиболее продолжительного периода времени (пациенты, принимающие нирапариб, в популяции для оценки безопасности).

На фиг. 10 изображено графическое представление выживаемости без прогрессирования в когорте без gBRCAmut на основании оценки IRC по дозе нирапариба, вводимого в течение наиболее продолжительного периода времени (пациенты, принимающие нирапариб, в популяции для оценки безопасности).

На фиг. 11 представлена таблица вторичных конечных точек в популяциях для анализа первичной эффективности.

На фиг. 12 изображено графическое представление анализа выживаемости без прогрессирования в (фиг. 12A) когорте gBRCAmut, (фиг. 12B) подгруппе без gBRCAmut, HRD-полож. и (фиг. 12C) во всей когорте без gBRCAmut.

На фиг. 13 показано графическое представление анализа интервала выживаемости без химиотерапии (левая панель) в когорте gBRCAmut, (в центре) во всей когорте без gBRCAmut и (правая панель) в подгруппе без gBRCAmut, HRD-полож.

На фиг. 14 изображено графическое представление анализа периода времени до первого последующего лечения (левая панель) в когорте gBRCAmut, (в центре) во всей когорте без gBRCAmut и (правая панель) в подгруппе без gBRCAmut, HRD-полож.

На фиг. 15 изображено графическое представление анализа эффективности следующей линии лечения в объединенной когорте gBRCA<sup>mut</sup> и без gBRCA<sup>mut</sup>.

На фиг. 16 изображено графическое представление оцененной вероятности прогрессирования заболевания через 6 месяцев после введения последней дозы в рамках терапии с применением средств на основе платины.

На фиг. 17 изображено графическое представление влияния числа линий химиотерапии на долю пациентов с учетом времени до прогрессирования заболевания, показанное для когорты gBRCAmut с химиотерапией с применением средств на основе платины (A), когорты без gBRCAmut с химиотерапией с применением средств на основе платины (B), когорты gBRCAmut с общей химиотерапией (C) и когорты без gBRCAmut с общей химиотерапией (D).

На фиг. 18 изображено графическое представление исходов, сообщаемых пациентом, с использованием функциональной оценки терапии рака - индекса выраженности симптомов рака яичника (FOSI) и EQ-5D-5L.

#### **Подробное описание определенных вариантов осуществления**

Определения.

Используемый в данном документе термин "введение" обычно относится к введению композиции субъекту или в систему. Средним специалистам в данной области техники известно о множестве путей,

которые могут в соответствующих обстоятельствах использоваться для введения субъекту, например субъекту, являющемуся человеком. Например, в некоторых вариантах осуществления введение может быть глазным, пероральным, парентеральным, местным и т.д. В некоторых конкретных вариантах осуществления введение может быть бронхиальным (например, путем бронхиальной инстилляции), буккальным, кожным (которое может представлять собой или включать, например, одно или более из местного введения в дерму, внутрикожное, интердермальное, трансдермальное и т.д.), энтеральным, внутриартериальным, внутрикожным, внутрижелудочным, интрамедуллярным, внутримышечным, интраназальным, внутрибрюшинным, интраекальным, внутривенным, внутрижелудочковым, внутрь конкретного органа (например, внутривенным), мукозальным, назальным, пероральным, ректальным, подкожным, подязычным, местным, трахеальным (например, путем интратрахеальной инстилляции), вагинальным, витреальным и т.д. В некоторых вариантах осуществления введение может предусматривать введение доз, которое представляет собой прерывистое (например, множество доз, разделенных во времени) и/или периодическое (например, отдельные дозы, разделенные одинаковым периодом времени) введение доз. В некоторых вариантах осуществления введение может предусматривать непрерывное введение доз (например, перфузию) в течение по меньшей мере выбранного периода времени.

Используемые в данном документе термины "лекарственная форма" или "единичная лекарственная форма" относятся к физически дискретной единице активного средства (например, терапевтического или диагностического средства) для введения субъекту. Как правило, каждая такая единица содержит предвзвешенно определенное количество активного средства. В некоторых вариантах осуществления такое количество представляет собой количество единичной дозировки (или ее целую долю), подходящее для введения в соответствии с режимом, который был определен как коррелирующий с требуемым или благоприятным результатом при введении соответствующей популяции (т.е. с терапевтическим режимом). Средним специалистам в данной области техники понятно, что общее количество терапевтической композиции или средства, вводимое конкретному субъекту, определяется одним или более лечащими врачами и может предусматривать введение нескольких лекарственных форм.

Используемый в данном документе термин "режим" относится к совокупности единичных доз (обычно более одной), которые вводят субъекту отдельно, как правило, разделенные одним или более периодами времени. В некоторых вариантах осуществления заданное терапевтическое средство вводят в соответствии с режимом, который может предусматривать одну или более доз. В некоторых вариантах осуществления режим предусматривает множество доз, каждая из которых отделена во времени от других доз. В некоторых вариантах осуществления отдельные дозы отделены друг от друга периодом времени одинаковой продолжительности; в некоторых вариантах осуществления режим предусматривает множество доз, причем дозы отделены периодами времени различной продолжительности. В некоторых вариантах осуществления режим предусматривает дозы с одинаковым количеством. В некоторых вариантах осуществления режим предусматривает дозы с разными количествами. В некоторых вариантах осуществления режим предусматривает по меньшей мере одну дозу, где доза предусматривает одну единичную дозу терапевтического средства. В некоторых вариантах осуществления режим предусматривает по меньшей мере одну дозу, где доза предусматривает две или более единичных доз терапевтического средства. Например, дозу 250 мг можно вводить в виде одной единичной дозы 250 мг или в виде двух единичных доз по 125 мг. В некоторых вариантах осуществления режим коррелирует с требуемым или благоприятным результатом или приводит к нему при введении соответствующей популяции (т.е. представляет собой терапевтический режим).

Используемый в данном документе термин "пациент", "субъект" или "испытуемый субъект" относится к любому организму, которому вводят предоставленное соединение или соединения, описанные в данном документе, в соответствии с настоящим изобретением, например, для экспериментальных, диагностических, профилактических и/или терапевтических целей. Типичные субъекты включают животных (например, млекопитающих, таких как мыши, крысы, кролики, приматы, отличные от человека, и люди; насекомых; червей и т.д.). В предпочтительном варианте осуществления субъектом является человек. В некоторых вариантах осуществления субъект может страдать заболеванием, нарушением и/или состоянием (например, раком, таким как рак яичника, рак фаллопиевой(фаллопиевых) трубы(труб), рак брюшины и рак молочной железы) и/или может быть восприимчивым к ним. В некоторых вариантах осуществления пациентом является человек, у которого имеется один или более женских репродуктивных органов. В некоторых вариантах осуществления пациентом является человек женского пола (т.е. женщина), у которой был диагностирован гинекологический рак (например, рак, такой как рак яичника, рак фаллопиевой(ых) трубы(труб), рак брюшины и рак молочной железы). Используемый в данном документе термин "популяция пациентов" или "популяция субъектов" относится к множеству пациентов или субъектов.

Используемый в данном документе термин "терапевтически эффективное количество" относится к количеству терапевтического средства, которое обеспечивает требуемый эффект, ради которого его вводят. В некоторых вариантах осуществления данный термин относится к количеству, которое является достаточным при введении популяции, страдающей заболеванием, нарушением и/или состоянием или восприимчивой к ним, в соответствии с режимом для лечения заболевания, нарушения и/или состояния.

В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество представляет собой количество, которое уменьшает частоту возникновения и/или тяжесть одного или более симптомов заболевания, нарушения и/или состояния и/или задерживает начало их проявления. Средним специалистам в данной области техники будет понятно, что термин "терапевтически эффективное количество" в действительности не требует достижения успешного лечения у конкретного индивидуума. Скорее, терапевтически эффективным количеством может быть такое количество, которое обеспечивает конкретный требуемый фармакологический ответ у значительного числа субъектов при введении пациентам, нуждающимся в таком лечении. В некоторых вариантах осуществления ссылка на терапевтически эффективное количество может быть ссылкой на количество, измеренное в одной или более конкретных тканях (например, ткани, пораженной заболеванием, нарушением или состоянием) или жидкостях (например, крови, слюне, сыворотке крови, поту, слезах, моче и т.д.). Средним специалистам в данной области техники будет понятно, что в некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество конкретного средства или средства терапии может быть составлено и/или введено в однократной дозе. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное средство может быть составлено и/или введено в виде множества доз, например, как часть режима.

Используемый в данном документе термин "химиотерапевтическое средство" относится к химическому средству, которое подавляет пролиферацию, рост, продолжительность существования и/или метаболическую активность раковых клеток. В некоторых вариантах осуществления химиотерапевтическое средство представляет собой средство на основе платины. В некоторых таких вариантах осуществления средство на основе платины выбрано из цисплатина, карбоплатина, оксалиплатина, недаплатина, тетранитрата триплатина, фенантриплатина, пикоплатина или сатраплатина.

Как используют в данном документе, "CA-125" означает раковый антиген 125. Тест в отношении CA-125 используют для измерения количества белка CA-125 в крови пациента. Тест в отношении CA-125 можно использовать для мониторинга определенных видов рака во время и после лечения, в том числе его используют для оценки продления выживаемости без прогрессировать. В некоторых случаях тест в отношении CA-125 можно использовать для выявления ранних признаков рака яичника у женщин с очень высоким риском заболевания.

Используемый в данном документе термин "гомологичная рекомбинация" относится к процессу, при котором происходит обмен нуклеотидными последовательностями между различными нитями ДНК. Гомологичная рекомбинация вовлечена в ряд различных биологических процессов, например, гомологичная рекомбинация происходит как часть процесса репарации ДНК (например, путь репарации двуникового разрыва и путь синтез-зависимого отжига нитей) и в ходе процесса мейоза/гаметогенеза у эукариотических организмов. Используемый в данном документе термин "дефицит гомологичной рекомбинации", "дефицит репарации посредством гомологичной рекомбинации", "дефицит гомологичной репарации" или "HRD" относится к снижению или ухудшению процесса гомологичной рекомбинации. Не желая быть связанными какой-либо теорией, полагают, что, поскольку гомологичная рекомбинация вовлечена в репарацию ДНК, образец с дефицитом гомологичной рекомбинации будет не способен или будет обладать пониженной способностью к репарации поврежденной ДНК, такого как двуниговые разрывы. Таким образом, в образце, который характеризуется HRD, будут накоплены геномные ошибки или хромосомные aberrации, которые могут использоваться в качестве биомаркера для HRD. Используемый в данном документе термин "хромосомная aberrация" или "CA" относится к выявляемому изменению хромосомной ДНК в образце. В некоторых вариантах осуществления CA может относиться к по меньшей мере одной из трех пересекающихся категорий: потере гетерозиготности (LOH), аллельному дисбалансу (например, аллельному дисбалансу в теломерах (TAI)) или транзиции, обуславливающей значительные изменения последовательности (LST). В некоторых вариантах осуществления "статус HRD" определяют путем выявления CA в образце (например, образце опухоли), полученном от пациента. В некоторых вариантах осуществления положительный статус HRD относится к случаю, когда образец, полученный от пациента, соответствует пороговому числу или уровню CA в указанном числе характерных хромосомных областей. В некоторых вариантах осуществления статус HRD определяют с применением коммерчески доступного диагностического средства для выявления хромосомных aberrаций в образце (например, в образце опухоли) и/или для оценки того, является ли образец неспособным к репарации двуниговых разрывов ДНК. Коммерчески доступные диагностические средства для оценки статуса HRD включают диагностический набор myChoice HRD™.

Как используется в данном документе, потеря гетерозиготности (LOH) относится к переходу от гетерозиготности к гомозиготности полиморфных локусов, представляющих интерес. Полиморфные локусы в геноме человека (например, однонуклеотидные полиморфизмы (SNP)), как правило, являются гетерозиготными в зародышевой линии индивидуума, поскольку этот индивидуум обычно получает одну копию от биологического отца и одну копию от биологической матери. Однако, что касается соматических клеток, данная гетерозиготность может превратиться (посредством мутации) в гомозиготность, что обозначается в данном документе как LOH. LOH может являться результатом нескольких механизмов. Например, в некоторых случаях locus одной хромосомы может быть подвергнут делеции в соматической клетке. Locus, который сохраняется на другой хромосоме (другая неполая хромосома для мужчин),

является локусом LOH, поскольку в геноме пораженных клеток имеется только одна копия (вместо двух копий) этого локуса. Этот тип явления LOH приводит к уменьшению количества копий. В других случаях локус одной хромосомы (например, одной неполовой хромосомы для мужчин) в соматической клетке может быть заменен копией этого локуса из другой хромосомы, за счет чего устраняется любая гетерозиготность, которая могла бы присутствовать в замененном локусе. В таких случаях локус, который сохраняется в каждой хромосоме, представляет собой локус LOH и может называться локусом LOH без изменения числа копий. LOH и ее применение в определении HRD подробно описаны в международной заявке № PCT/US2011/040953 (опубликованной как WO/2011/160063), полное содержание которой включено в данный документ посредством ссылки.

Более широкий класс хромосомных aberrаций, который охватывает LOH, представляет собой аллельный дисбаланс. Аллельный дисбаланс возникает в случае, если относительное число копий (т.е. соотношение копий) в конкретном локусе соматических клеток отличается от такового в зародышевой линии. Например, если зародышевая линия имеет одну копию аллеля A и одну копию аллеля B в конкретном локусе, а соматическая клетка имеет две копии A и одну копию B, то в локусе наблюдается аллельный дисбаланс, поскольку соотношение копий в соматической клетке (2:1) отличается от такового в зародышевой линии (1:1). LOH является примером аллельного дисбаланса, поскольку соматическая клетка имеет соотношение копий (1:0 или 2:0), которое отличается от такового у зародышевой линии (1:1). Тем не менее аллельный дисбаланс охватывает больше типов хромосомной aberrации, например, 2:1 зародышевой линии переходит в 1:1 соматической; 1:0 зародышевой линии переходит в 1:1 соматической; 1:1 зародышевой линии переходит в 2:1 соматической и т.д. Анализ областей с аллельным дисбалансом, охватывающих теломеры хромосом, особенно полезен в настоящем изобретении. Таким образом, "теломерная область аллельного дисбаланса" или "область TAI" определяется как область с аллельным дисбалансом, которая (a) распространяется на одну из субтеломер и (b) не пересекает центромеру. TAI и его применение в определении HRD подробно описаны в международной заявке № PCT/US2011/048427 (опубликованной как WO/2012/027224), полное содержание которой включено в данный документ посредством ссылки.

Класс хромосомных aberrаций, который является еще более широким и охватывает LOH и TAI, называется в данном документе как транзиция, обуславливающая значительные изменения последовательности ("LST"). LST относится к любой транзиции, влияющей на число копий в соматической клетке (т.е. точечному разрыву), вдоль длины хромосомы, при этом она находится между двумя областями по меньшей мере некоторой минимальной длины (например, по меньшей мере 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 или более мегабаз) после исключения областей короче, чем некоторая максимальная длина (например, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4 или более мегабаз). Например, если после исключения областей короче, чем 3 мегабазы, соматическая клетка имеет количество копий 1:1 для, например, по меньшей мере 10 мегабаз, а затем происходит транзиция точки разрыва в область из, например, по меньшей мере 10 мегабаз с числом копий 2:2, в данном случае имеет место LST. Альтернативным способом определения того же явления является область LST, которая представляет собой область генома со стабильным числом копий вдоль по меньшей мере некоторой минимальной длины (например, по меньшей мере 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 мегабаз), ограниченной точечными разрывами (т.е. транзициями), где число копий также изменяется для другой области по меньшей мере с этой минимальной длиной. Например, если после исключения областей короче, чем 3 мегабазы, соматическая клетка имеет область из по меньшей мере 10 мегабаз с числом копий 1:1, ограниченную с одной стороны точечным разрывом с транзицией области, например, по меньшей мере 10 мегабаз с числом копий 2:2, и ограниченную с другой стороны точечным разрывом с транзицией области, например, не менее 10 мегабаз с числом копий 1:2, тогда имеют место две LST. Необходимо отметить, что это понятие шире, чем аллельный дисбаланс, потому что такое изменение числа копий не будет считаться аллельным дисбалансом (потому что соотношения копий 1:1 и 2:2 являются одинаковыми, т.е. изменение в соотношении копий отсутствует). LST и ее применение в определении HRD подробно описаны в Popova et al., Ploidy and large-scale genomic instability consistently identify basal-like breast carcinomas with BRCA1/2 inactivation, CANCER RES. (2012), 72:5454D5462.

Используемый в данном документе термин "мутация BRCA" или "мутация в BRCA" относится к изменению или отличию в последовательности по меньшей мере одной копии одного или обоих генов BRCA1 или BRCA2 по сравнению с соответствующей эталонной последовательностью (например, эталонной последовательностью дикого типа и/или последовательностью, которая присутствует в клетках, не являющихся раковыми, у субъекта). Мутация в гене BRCA1/2 может привести к дефициту BRCA1/2, который может включать, например, потерю или снижение экспрессии или функции гена BRCA и/или кодируемого белка. Такие мутации могут также называться "вредоносными мутациями" или могут предположительно являться вредоносными мутациями. Мутация BRCA может представлять собой "герминальную мутацию BRCA", что указывает на то, что она была унаследована от одного или обоих родителей. Герминальные мутации влияют на каждую клетку организма и передаются потомству. Мутация BRCA также может быть приобретена в течение жизни, т.е. спонтанно возникает в любой клетке организма ("сома") в любой момент времени в течение жизни пациента (т.е. не наследуемая), которая в дан-

ном документе взаимозаменяемо называется "спорадической мутацией BRCA" или "соматической мутацией BRCA". Генетические тесты доступны и известны специалистам в данной области техники. Например, набор BRCAAnalysis CDx® представляет собой диагностическое средство для выявления и классификации вариантов BRCA1/2 in vitro. С применением выделенной геномной ДНК с помощью BRCAAnalysis CDx идентифицируют мутации в областях, кодирующих белок, и интрон/экзонных стыках генов BRCA1 и BRCA2. Однонуклеотидные варианты и небольшие вставки и делеции (вставки/делеции) можно идентифицировать с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) и секвенирования нуклеотидов. Большие делеции и дупликации в BRCA1 и BRCA2 могут быть выявлены с помощью мультиплексной ПЦР. Выражение "статус BRCA" по меньшей мере в некоторых случаях обозначает то, присутствует ли мутация в по меньшей мере одной копии BRCA1 либо BRCA2. В некоторых вариантах осуществления выражение статус BRCA может относиться к уровню экспрессии мРНК, уровню метилирования или другой эпигенетической модификации одного или обоих BRCA1 и BRCA2. В некоторых вариантах осуществления пациент с "положительным статусом BRCA" относится к пациенту, в образце от которого было определено наличие мутации в BRCA1 и/или BRCA2. В некоторых вариантах осуществления положительный статус BRCA относится к наличию герминальной мутации BRCA (gBRCA<sup>mut</sup>) либо соматической мутации BRCA (sBRCA<sup>mut</sup>). В некоторых вариантах осуществления пациент с "положительным статусом BRCA" относится к пациенту, в образце от которого была определена сниженная экспрессия BRCA1 и/или BRCA2. В некоторых вариантах осуществления статус BRCA определяется в отношении герминальных мутаций BRCA (например, gBRCA<sup>mut</sup>), и его определение выполняется с применением образца крови субъекта. В некоторых вариантах осуществления статус BRCA определяется в отношении соматических мутаций BRCA (sBRCA<sup>mut</sup>) или общих мутаций BRCA (tBRCA<sup>mut</sup>, которые включают как соматические, так и герминальные мутации BRCA).

Используемый в данном документе термин "гены, вовлеченные в репарацию ДНК" означает любой ген, вовлеченный в репарацию ДНК в клетке. В табл. 8 представлен репрезентативный набор генов, вовлеченных в репарацию ДНК. К ним относятся гены, вовлеченные в гомологичную рекомбинацию ("HR"), которая представляет собой генетическую рекомбинацию, при которой происходит обмен нуклеотидными последовательностями между двумя схожими или идентичными молекулами ДНК. HR наиболее часто используется клетками для точной репарации вредоносных разрывов, которые происходят на обеих нитях ДНК, известных как двунитевые разрывы. Например, BRCA1, BRCA2, ATM, BARD1, BRIP1, CHEK2, DMC1, EME1(MMS4L), EME2, GEN1, GYD2(SLX1B), MRE11A, MUS81, NBN, PALB2, RAD50, RAD51, RAD51B, RD51C, RAD51D, RAD52, RAD54B, RAD54L, RBBP8, SHFM1 (DSS1), XRCC2, XRCC3 представляют собой гены, о которых известно, что они вовлечены в HR. Специалист в данной области техники сможет определить то, вовлечен ли ген в репарацию ДНК или гомологичную рекомбинацию. Статус репарации ДНК относится к наличию или отсутствию мутаций в одном или более генах, вовлеченных в репарацию ДНК. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает применение ингибитора PARP для лечения пациента с раком вне зависимости от статуса репарации ДНК.

Используемый в данном документе термин "ингибитор PARP" означает средство, которое ингибирует активность или снижает функцию любого из белков семейства поли(ADP-рибоза)полимераз (PARP). Оно может включать ингибиторы любого из более 15 различных ферментов семейства PARP, которые участвуют в различных клеточных функциях, в том числе регуляции клеточного цикла, транскрипции и репарации повреждения ДНК.

Используемый в данном документе термин "выживаемость без прогрессировать" означает период времени, в течение которого субъект, у которого имеется заболевание (например, рак), выживает без значительного ухудшения состояния заболевания. Выживаемость без прогрессирования может быть оценена как период времени, в течение которого отсутствует прогрессирование роста опухоли и/или при котором состояние заболевания пациента не определяется как прогрессирование заболевания. В некоторых вариантах осуществления выживаемость без прогрессирования у субъекта, у которого имеется рак, оценивают путем оценки размера опухоли (очага), числа опухолей (очагов) и/или метастазирования.

Используемый в данном документе термин "выживаемость без прогрессирования 2" (PFS2) определяется как период времени с момента рандомизации к виду лечения до более ранней даты оценки прогрессирования при следующей противораковой терапии после исследуемого лечения или смерти по любой причине. В некоторых вариантах осуществления определение прогрессирования может оцениваться посредством клинической и/или рентгенографической оценки.

Термин "прогрессирование" роста опухоли или "прогрессирование заболевания" (PD), как используется в данном документе в отношении статуса рака, указывает на увеличение суммы диаметров целевых очагов (опухолей). В некоторых вариантах осуществления прогрессирование роста опухоли относится к по меньшей мере 20% увеличению суммы диаметров целевых очагов, принимая за эталон наименьшую сумму в исследовании (она включает сумму на исходном уровне, если таковая является наименьшей в исследовании). В некоторых вариантах осуществления в дополнение к относительному увеличению на 20%, сумма диаметров целевых очагов также должна демонстрировать абсолютное увеличение на по меньшей мере 5 мм. При определении прогрессировать роста опухоли также может быть учте-

но появление одного или более новых очагов. Прогрессирование в контексте определения выживаемости без прогрессирования также может быть определено, если удовлетворяется по меньшей мере один из следующих критериев:

1) оценка опухоли с помощью СТ/MRI явно указывает на прогрессирование заболевания в соответствии с критериями RECIST 1.1; или

2) с помощью дополнительных диагностических тестов (например, гистология/цитология, ультразвуковые методики, эндоскопия, позитронно-эмиссионная томография) идентифицируют новые очаги или определяют существующие очаги, характерные для явного прогрессирования заболевания и прогрессирования в отношении CA-125 в соответствии с критериями Международной группы по изучению гинекологического рака (GCIg) (см. Rustin et al., *Int. J. Gynecol. Cancer*, 2011, 21:419-423, которая включена в данный документ во всей своей полноте);

3) окончательные клинические признаки и симптомы PD, не связанные с незлокачественными или ятрогенными причинами ([i] неустранимая боль, связанная с раком; [ii] кишечная непроходимость, обусловленная злокачественным новообразованием/усугубление дисфункции; или [iii] явное симптоматическое усугубление асцита или плеврального выпота) и прогрессирование в отношении CA-125 в соответствии с критериями GCIg.

Используемый в данном документе термин "частичный ответ" или "PR" относится к уменьшению прогрессирования опухоли у субъекта, на что указывает уменьшение суммы диаметров целевых очагов, принимая за эталон сумму диаметров на исходном уровне. В некоторых вариантах осуществления PR относится к уменьшению суммы диаметров или целевых очагов на по меньшей мере 30%, принимая за эталон сумму диаметров на исходном уровне. Иллюстративные способы оценки частичного ответа определены в рекомендациях RECIST. См. E.A. Eisenhauer et al., "New response evaluation criteria in solid tumors: Revised RECIST guideline (version 1.1.)", *Eur. J. of Cancer*, 45:228-247 (2009).

Используемый в данном документе термин "стабилизация" роста опухоли или "стабильное заболевание" (SD) относится к ни достаточному уменьшению размеров опухоли для определения PR, ни к достаточному увеличению для определения PD. В некоторых вариантах осуществления стабилизация относится к изменению (увеличению или уменьшению) суммы диаметров целевых очагов на менее 30, 25, 20, 15, 10 или 5%, принимая за эталон сумму диаметров на исходном уровне. Иллюстративные способы оценки стабилизации роста опухоли или стабильного заболевания определены в рекомендациях RECIST. См. E.A. Eisenhauer et al., "New response evaluation criteria in solid tumors: Revised RECIST guideline (version 1.1.)", *Eur. J. of Cancer*, 45:228-247 (2009).

Используемый в данном документе термин "полный ответ" или "CR" используется для обозначения исчезновения всех или практически всех целевых очагов. В некоторых вариантах осуществления CR относится к уменьшению суммы диаметров целевых очагов (т.е. устранению очагов) на 80, 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 или 100%, принимая за эталон сумму диаметров на исходном уровне. В некоторых вариантах осуществления CR указывает, что после лечения остается менее 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1% или менее от общего диаметра очага. Иллюстративные способы оценки полного ответа определены в рекомендациях RECIST. См. E.A. Eisenhauer et al., "New response evaluation criteria in solid tumors: Revised RECIST guideline (version 1.1.)", *Eur. J. of Cancer*, 45:228-247 (2009).

Используемый в данном документе термин "доля рисков" (или "HR" при использовании в контексте расчетов эффекта лечения с помощью нирапарифа, например, HR 0,38) представляет собой выражение риска или вероятности событий, происходящих в группе лечения, в виде отношения к событиям, происходящим в контрольной группе. Доли рисков могут быть определены с помощью модели Кокса, способа регрессии для данных о выживаемости, который обеспечивает оценку отношения рисков и его доверительного интервала. Доля рисков представляет собой оценку отношения уровня риска в группе лечения по сравнению с контрольной группой. Отношение рисков представляет собой вероятность, что если рассматриваемое событие еще не произошло, оно произойдет в следующем интервале времени, поделенную на длину этого интервала. Предположение о пропорциональной регрессии рисков заключается в том, что доля рисков является постоянным с течением времени.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает сравнения результатов, достигнутых для двух или более средств, объектов, ситуаций, совокупностей условий, популяций и т.д. Как будет понятно специалистам в данной области техники, такие средства, объекты, ситуации, совокупности условий, популяции и т.д. могут считаться "сопоставимыми" друг с другом в случае, если они не идентичны, но достаточно схожи, чтобы обеспечить возможность их сравнения, так что выводы могут быть объективно сделаны на основании наблюдаемых различий или сходств. В некоторых вариантах осуществления сопоставимые совокупности условий, обстоятельства, индивидуумы или популяции характеризуются множеством фактически идентичных признаков и одним или небольшим количеством отличающихся признаков. Средние специалисты в данной области техники поймут по контексту какая степень идентичности необходима в любом заданном обстоятельстве для двух или более таких средств, объектов, ситуаций, совокупностей условий, чтобы они считались сопоставимыми. Например, средним специалистам в данной области техники будет понятно, что совокупности обстоятельств, индивидуумов или популяций сопоставимы друг с другом, если они характеризуются достаточным числом и типом

фактически идентичных признаков, чтобы сделать обоснованный вывод о том, что различия в полученных результатах или явлениях, наблюдаемые под влиянием или при разных совокупностях обстоятельств, индивидуумов или популяций, вызваны различием в этих отличительных признаках или указывают на него.

Сравнения, как описано в данном документе, зачастую осуществляют с соответствующим "эталоном". Используемый в данном документе термин "эталон" относится к стандарту или контролю, относительно которого проводится сравнение. Например, в некоторых вариантах осуществления средство, животное, индивидуум, популяция, образец, последовательность или значение, представляющие интерес, сравнивают с эталонным или контрольным средством, животным, индивидуумом, популяцией, образцом, последовательностью или значением. В некоторых вариантах осуществления эталон или контроль тестируют и/или определяют фактически одновременно с тестированием или определением, представляющими интерес. В некоторых вариантах осуществления эталон или контроль представляет собой исторический эталон или контроль, необязательно воплощенный на материальном носителе. Обычно, как будет понятно специалистам в данной области техники, эталон или контроль определяются или характеризуются в сопоставимых условиях или обстоятельствах с теми, которые оцениваются. Специалисту в данной области техники будет понятно когда присутствуют достаточные сходства для подтверждения зависимости от конкретного возможного эталона или контроля и/или сравнения с ними.

Используемый в данном документе термин "лечение" (также "лечить" или "осуществление лечения") относится к любому введению средства терапии, которое частично или полностью ослабляет, уменьшает интенсивность, улучшает, подавляет, задерживает начало проявления, снижает тяжесть и/или снижает частоту возникновения одного или более симптомов, признаков и/или причин конкретного заболевания, нарушения и/или состояния. В некоторых вариантах осуществления такое лечение может быть предназначено для субъекта, у которого не проявляются признаки соответствующего заболевания, нарушения и/или состояния, и/или для субъекта, у которого проявляются только ранние признаки заболевания, нарушения и/или состояния. Альтернативно или дополнительно такое лечение может быть предназначено для субъекта, у которого проявляется один или более установленных признаков соответствующего заболевания, нарушения и/или состояния. В некоторых вариантах осуществления лечение может быть предназначено для субъекта, который был диагностирован как страдающий от соответствующего заболевания, нарушения и/или состояния. В некоторых вариантах осуществления лечение может быть предназначено для субъекта, о котором известно, что он имеет один или более факторов восприимчивости, которые статистически коррелируют с повышенным риском развития соответствующего заболевания, нарушения и/или состояния.

Используемый в данном документе термин "состояние натошак" относится к состоянию субъекта, при котором субъект не употреблял пищу в течение определенного периода времени. В некоторых вариантах состояние натошак указывает на то, что в желудке субъекта фактически нет остатков пищи. В некоторых вариантах осуществления состояние натошак относится к состоянию субъекта в течение периода времени от приблизительно 2 ч или более часов после потребления пищи вплоть до приблизительно 30 мин до следующего потребления пищи. В некоторых вариантах осуществления состояние натошак субъекта предусматривает период времени от приблизительно 2 ч после потребления пищи, 3 ч после потребления пищи, 3,5 ч после потребления пищи, 4 ч после потребления пищи, 6 ч после потребления пищи, 8 ч после потребления пищи или 12 ч после потребления пищи вплоть до приблизительно 30 мин до следующего приема пищи или любых промежуточных моментов времени, включая конечные точки.

Используемый в данном документе термин "состояние после приема пищи" относится к состоянию субъекта, при котором в момент введения терапевтического средства (например, нирапариба) в желудке субъекта имеется пища. В некоторых вариантах состояние после приема пищи относится к состоянию субъекта в течение периода времени от начала потребления пищи до приблизительно 2 ч после потребления пищи, как, например, во время потребления пищи, сразу после потребления пищи, через приблизительно 30 мин после потребления пищи, через приблизительно 1 ч после потребления пищи, через приблизительно 1,5 ч после потребления пищи или через приблизительно 2 ч после потребления пищи или в любое время между двумя любыми моментами времени, включая конечные точки. Используемый в данном документе термин "потребление пищи" относится к потреблению значительного количества пищи, такому как по меньшей мере одна треть обычного приема пищи у субъекта, либо по объему, либо по общему количеству потребляемых калорий.

Используемый в данном документе термин "полиморф" относится к кристаллической структуре соединения. Используемый в данном документе термин "сольват" относится к кристаллической форме со стехиометрическим либо нестехиометрическим количеством растворителя, включенного в кристаллическую структуру. Аналогичным образом, термин "гидрат" относится к кристаллической форме со стехиометрическим либо нестехиометрическим количеством воды, включенной в кристаллическую структуру.

Используемый в данном документе термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к тем солям, которые по результатам тщательной медицинской оценки подходят для применения в контакте с тканями людей и низших животных без излишней токсичности, раздражения, аллергической реакции и т.п., и соответствуют обоснованному отношению польза/риск. Фармацевтически приемлемые соли хо-

рошо известны из уровня техники. Например, S.M. Berge и соавт. подробно описывают фармацевтически приемлемые соли в J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19, включенной в данный документ посредством ссылки. Фармацевтически приемлемые соли соединений по настоящему изобретению включают соли, полученные из подходящих неорганических и органических кислот и оснований. Примерами фармацевтически приемлемых солей присоединения нетоксичных кислот являются соли, образованные между аминогруппой и неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота и перхлорная кислота, или органическими кислотами, такими как уксусная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, винная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота, или с помощью других способов, используемых в данной области, таких как ионный обмен. Другие фармацевтически приемлемые соли включают адипатные, альгинатные, аскорбатные, аспартатные, бензолсульфонатные, бензоатные, бисульфатные, боратные, бутиратные, камфоратные, камфорсульфонатные, цитратные, циклопентанпропионатные, диглюконатные, додецилсульфатные, этансульфонатные, формиатные, fumarатные, глюкогептонатные, глицерофосфатные, глюконатные, гемисульфатные, гептаноатные, гексаноатные, гидройодидные, 2-гидроксиэтансульфонатные, лактобионатные, лактатные, лауратные, лаурилсульфатные, малатные, малеатные, малонатные, метансульфонатные, 2-нафталинсульфонатные, никотинатные, нитратные, олеатные, оксалатные, пальмитатные, памоатные, пектинатные, персульфатные, 3-фенилпропионатные, фосфатные, пивалатные, пропионатные, стеаратные, сукцинатные, сульфатные, тартратные, тиоцианатные, п-толуолсульфонатные, ундеканатные, валератные соли и т.п.

Соли, полученные из соответствующих оснований, включают соли щелочных металлов, щелочноземельных металлов, аммония и  $N^+(C_{1-4}\text{-алкил})_4$ . Иллюстративные соли щелочных или щелочноземельных металлов включают соли натрия, лития, калия, кальция, магния и т.п. Дополнительные фармацевтически приемлемые соли включают при необходимости соли нетоксичных катионов аммония, четвертичного аммония и амина, образованные с использованием противоионов, таких как галогенид, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, низший алкилсульфонат и арилсульфонат.

Используемый в данном документе термин "фармацевтическая композиция" относится к композиции, в которой активное средство составлено вместе с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями. В некоторых вариантах осуществления активное средство присутствует в количестве, соответствующем единичной дозе, подходящем для введения согласно терапевтическому режиму, который показывает статистически значимую вероятность достижения предварительно определенного терапевтического эффекта при введении соответствующей популяции. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция может быть специально составлена для введения в твердой или жидкой форме, в том числе адаптированной для перорального введения, например, в виде жидкой лекарственной формы для перорального введения (водных или неводных растворов или суспензий), таблеток, например, таблеток, предназначенных для буккального, сублингвального и системного всасывания, болюсов, порошков, гранул, паст для нанесения на язык. Фармацевтическая композиция может также относиться к лекарственному препарату.

Используемый в данном документе термин "нирапариб" означает любое из соединения в форме свободного основания ((3S)-3-[4-{7-(аминокарбонил)-2H-индазол-2-ил}фенил]пиперидин), формы соли, в том числе фармацевтически приемлемые соли (3S)-3-[4-{7-(аминокарбонил)-2H-индазол-2-ил}фенил]пиперидина (например, (3S)-3-[4-{7-(аминокарбонил)-2H-индазол-2-ил}фенил]пиперидинтозилат), или его сольватированной или гидратированной формы (например, (3S)-3-[4-{7-(аминокарбонил)-2H-индазол-2-ил}фенил]пиперидинтозилата моногидрат). В некоторых вариантах осуществления такие формы могут отдельно обозначаться как "свободное основание нирапариба", "тозилат нирапариба" и "моногидрат тозилата нирапариба" соответственно. Если не указано иное, термин "нирапариб" включает все формы соединения (3S)-3-[4-{7-(аминокарбонил)-2H-индазол-2-ил}фенил]пиперидина.

Используемый в данном документе термин "поддерживающая терапия" или "поддерживающее лечение" представляет собой лечение, которое назначают для предотвращения рецидива заболевания. Например, поддерживающая терапия может предотвращать или минимизировать развитие рака после того, как оно было существенно уменьшено или устранено после начальной терапии (лечения рака).

Поддерживающая терапия может представлять собой непрерывное лечение, при котором множество доз вводят через определенные промежутки времени, как, например, каждый день, через день, каждую неделю, каждые 2 недели, каждые 3 недели, каждые 4 недели или каждые 6 недель. В некоторых вариантах осуществления поддерживающую терапию можно продолжать в течение предварительно определенного периода времени. В некоторых вариантах поддерживающую терапию можно продолжать до тех пор, пока не появится неприемлемая токсичность и/или не произойдет прогрессирование заболевания. В ходе поддерживающего лечения лечение может быть прервано при появлении токсичности, о чем свидетельствует нежелательное явление. Если токсичность надлежащим образом сводится до исходного уровня или степени 1 или меньше в течение 28 дней, пациент может возобновить лечение нирапарибом, что может включать снижение уровня дозы, если профилактика не считается осуществимой.

Как используется в данном документе, общая выживаемость ("OS") определяется как период времени от начала лечения до смерти по любой причине. Что касается применения в качестве конечной точ-

ки клинического испытания, она определяется как период времени от рандомизации до смерти по любой причине и измеряется в популяции пациентов, отобранных для лечения.

Как используется в данном документе, "частота объективных ответов" ("ORR") определяется как доля пациентов с уменьшением размера опухоли на предварительно определенную величину и за минимальный период времени. Продолжительность ответа обычно измеряется с момента первоначального ответа до задокументированного прогрессирования опухоли. В целом, ORR может определяться как сумма частичных ответов и полных ответов.

Как используется в данном документе, "период времени до первой последующей терапии" (TFST) определяется как срок от даты рандомизации в текущем исследовании до даты начала первого последующего режима лечения (например, противораковой терапии).

Как используется в данном документе, "период времени до второй последующей терапии" (TSST) определяется как срок от даты рандомизации в текущем исследовании до даты начала второго последующего режима лечения (например, противораковой терапии).

Как используется в данном документе, "интервал между курсами химиотерапии" (CFI) определяется как период времени от введения последней дозы последнего средства противораковой терапии (например, химиотерапии с применением средств на основе платины) до начала следующего.

Рак яичника.

Рак яичника начинается, когда здоровые клетки яичника изменяются и бесконтрольно растут, образуя массу, называемую опухолью. Опухоль может быть раковой или доброкачественной. Раковая опухоль является злокачественной, т.е. она может расти и распространяться на другие части организма. Доброкачественная опухоль означает, что опухоль может расти, но не будет распространяться. Удаление яичника или части яичника, где расположена опухоль, может помочь в лечении нераковой опухоли яичника. Киста яичника, которая образуется на поверхности яичника, отличается от нераковой опухоли и обычно проходит без лечения. Простая киста яичника не является раковой. Они часто возникают во время нормального менструального цикла. Типы рака яичника включают эпителиальную карциному, герминогенные опухоли или стромальные опухоли.

Эпителиальная карцинома составляет от 85 до 90% случаев рака яичника. Хотя исторически считается, что данное заболевание развивается из поверхности яичника, новые данные дают основание предположить, что по меньшей мере некоторые формы рака яичника берут свое начало от конкретных клеток в части фаллопиевой трубы. Фаллопиевы трубы представляют собой маленькие протоки, которые связывают яичники женщины с ее маткой, и являются частью репродуктивной системы женщины. У каждой женщины имеются две фаллопиевы трубы, по одной с каждой стороны матки. Раковые клетки, которые берут свое начало в фаллопиевой трубе, могут выходить на поверхность яичника на ранней стадии. Термин "рак яичника" часто используют для описания видов эпителиального рака, которые берут свое начало в яичнике, в фаллопиевой трубе и слизистой оболочке брюшной полости, называемой брюшиной. Герминогенная опухоль. Этот редкий тип рака яичника развивается в клетках яичников, продуцирующих яйцеклетки. Этот тип опухоли чаще встречается у женщин в возрасте от 10 до 29 лет. Стромальная опухоль. Эта редкая форма рака яичника развивается в клетках соединительной ткани, удерживающей яичники вместе, которая иногда является тканью, которая вырабатывает женские гормоны, называемые эстрогенами. Более 90% этих опухолей представляют собой гранулезоклеточные опухоли, возникающие во взрослом или детском возрасте. Гранулезоклеточные опухоли могут секретировать эстроген, что приводит к необычному влажливому кровотечению во время диагностики.

Ожидаемая заболеваемость эпителиальным раком яичника у женщин в США в 2012 г. составляет приблизительно 22280 случаев (15500 смертей), а в Европе в 2012 г. по оценкам число случаев составляет 65538 пациентов (42704 смертей). При постановке диагноза у большинства женщин наблюдается поздняя стадия заболевания, что является причиной высокого показателя смертности. Начальная химиотерапия состоит из химиотерапии с применением таксана или средств на основе платины или их обоих. Хотя примерно 75% пациентов отвечают на терапию первой линии, у 70% таковых, в конечном счете, случается рецидив в течение 1-3 лет. Существует значительная неудовлетворенная потребность из-за высокой частоты рецидивов, несмотря на изначально высокую частоту ответа. Попытки улучшить стандартную химиотерапию на основе двух лекарственных средств (карбоплатин и паклитаксел) путем добавления третьего цитотоксического лекарственного средства (топотекан, гемцитабин или доксил) были неудачными (du Bois et al., 2006; и Pfisterer et al., 2006). Серьезной задачей на ближайшее будущее будет отбор пациентов с поздней стадией рака яичника, которые будут извлекать наибольшую пользу от специфических нацеливающихся средств в условиях начальной или поддерживающей терапии. Поддерживающая терапия после достижения ответа от начальной химиотерапии может представлять подход, заключающийся в обеспечении клинической пользы путем отсрочки побочных эффектов прогрессировать заболевания, отсрочки необходимости в токсической химиотерапии и продления общей выживаемости. Однако в настоящее время отсутствует общепринятый стандарт лечения рака яичника в условиях поддерживающей терапии.

Отсутствие успешных стратегий лечения привело к тому, что исследователи Атласа ракового генома (TCGA) всесторонне изучили геномные и эпигеномные аномалии на клинически аннотированных

образцах HGS-OvCa с целью идентификации молекулярных факторов, которые влияют на патофизиологию, влияют на исход и составляют терапевтические мишени (TCGA, 2011). Опухоли яичника характеризуются дефектами репарации ДНК, такими как мутации BRCA. BRCA 1 и 2 были первоначально идентифицированы как гены-супрессоры опухолей, которые были связаны с повышенной частотой возникновения определенных злокачественных новообразований, в том числе рака яичника, в случае их дефектности. Дефицит BRCA был отмечен в 34% случаев рака яичника, причиной которого была комбинация герминальных и спорадических мутаций и гиперметилирование промоторов. BRCA играет ключевую роль в репарации ДНК, в том числе гомологичной рекомбинации. По оценкам данного исследования, более половины случаев серозного рака яичника высокой степени злокачественности характеризовались дефектами репарации ДНК. Опухолевые клетки с дефицитом BRCA/дефицитом гомологичной рекомбинации (HRD) могут предоставить возможность для терапевтического вмешательства с помощью средств, которые ингибируют пути репарации ДНК и используют механизмы искусственной летальности при лечении рака. Недавние исследования дали основание предположить, что дефицит HR при эпителиальном раке яичников (ЕОС) обусловлен не только герминальными мутациями BRCA1 и BRCA2 (Hennessy, 2010; TCGA, 2011; Byler Dann, 2012). Исследовательская группа Атласа генома рака сообщила о дефекте по меньшей мере одного гена, вовлеченного в путь HR, примерно в половине из ~500 случаев ЕОС в наборе данных.

Роль поли(ADP-рибоза)полимераз (PARP).

Поли(ADP-рибоза)полимеразы (PARP) представляют собой семейство ферментов, которые расщепляют NAD<sup>+</sup> с высвобождением никотинамида и последовательно добавляют ADP-рибозные звенья с образованием полимеров на основе ADP-рибозы. Соответственно активация ферментов PARP может приводить к сокращению клеточных уровней NAD<sup>+</sup> (например, PARP как потребители NAD<sup>+</sup>) и опосредует передачу сигнала в клетке посредством ADP-рибозилирования нисходящих мишеней. PARP-1 представляет собой ДНК-связывающий фермент с цинковыми пальцами, который активируется при связывании с ДНК в месте двойных или одонитевых разрывов. Было известно, что антиалкилирующие средства могут сокращать содержание NAD<sup>+</sup> в опухолевых клетках, и открытие PARP объяснило эти явления. (Parp Inhibitors and Cancer Therapy. Curtin N. in Poly ADP Ribosylation. ed. Alexander Burke, Lands Bioscience and Springer Bioscience, 2006: 218-233). Антиалкилирующие средства индуцируют образование разрывов нити ДНК, которое активирует PARP-1, который является частью пути репарации ДНК. Поли-ADP-рибозилирование ядерных белков с помощью PARP-1 преобразует повреждение ДНК во внутриклеточные сигналы, которые могут либо активировать репарацию ДНК (например, посредством пути эксцизионной репарации оснований (BER)); либо запускать механизм гибели клеток при наличии повреждения ДНК, которое является слишком обширным и не может быть эффективно восстановлено.

Роль ферментов PARP в ответе на повреждение ДНК (например, репарация ДНК в ответ на генотоксический стресс) привела к вескому предположению, что ингибиторы PARP могут быть применимыми противораковыми средствами. Многочисленные исследования направлены на изучение активности ингибиторов PARP в отдельности или в комбинации с другими средствами в качестве противораковых терапевтических средств. Ингибиторы PARP могут быть особенно эффективными при лечении видов рака, возникающих в результате герминального или спорадического дефицита в пути репарации ДНК посредством гомологичной рекомбинации, таких как виды рака с дефицитом BRCA-1, BRCA-2 и/или ATM. Кроме того, одновременное введение генотоксической химиотерапии с ингибированием PARP может усиливать эффект, вызывающий гибель клеток, такой химиотерапии путем подавления BER.

Доклинические эксперименты *ex vivo* и *in vivo* позволяют предположить, что ингибиторы PARP являются селективно цитотоксичными в отношении опухолей с гомозиготной мутацией, приводящей к инактивации генов BRCA-1 или BRCA-2, которые, как известно, играют важную роль в пути репарации ДНК посредством гомологичной рекомбинации (HR). Биологическим основанием для применения ингибиторов PARP-1 в качестве отдельных средств при видах рака с дефектами HR является необходимость PARP-1 и PARP-2 для эксцизионной репарации оснований (BER) в поврежденной ДНК. После образования одонитевых разрывов ДНК PARP-1 и PARP-2 связываются в местах повреждений, активируются и катализируют добавление длинных полимеров ADP-рибозы (цепей PAR) к нескольким белкам, связанным с хроматином, в том числе гистонам, самим PARP и различным белкам репарации ДНК. Это приводит к релаксации хроматина и быстрому рекрутингу факторов репарации ДНК, которые обеспечивают доступ и репарацию разрывов ДНК. В нормальных клетках ежедневно осуществляются репарация до 10000 дефектов ДНК, и одонитевые разрывы являются наиболее распространенной формой повреждения ДНК. Клетки с дефектами пути BER входят в S-фазу с не подвернутыми репарации одонитевыми разрывами. Уже существующие одонитевые разрывы преобразуются в двунитевые разрывы по мере прохождения механизма репликации через разрыв. Двунитевые разрывы, присутствующие во время S-фазы, предпочтительно подвергаются репарации путем безошибочной HR. Клетки, неспособные использовать HR (т.е. вследствие инактивации генов, необходимых для HR, таких как BRCA-1 или BRCA-2), накапливают прерванные репликативные вилки во время S-фазы и могут использовать склонное к ошибкам негомологичное соединение концов (NHEJ) для репарации поврежденной ДНК. Считается, что как неспособность завершить S-фазу (из-за прерванных репликативных вилок), так и склонный к ошибкам

механизм репарации NHEJ, способствуют гибели клеток.

Не желая быть связанными какой-либо теорией, предполагают, что лечение с помощью ингибиторов PARP представляет собой новую возможность селективного уничтожения субпопуляции раковых клеток с дефектами путей репарации ДНК. Например, опухоль, возникающая у пациента с герминальной мутацией BRCA, имеет дефектный путь репарации ДНК посредством гомологичной рекомбинации, и будет все больше зависеть от BER, пути, блокируемого ингибиторами PARP, для поддержания целостности генома. Дефициты отличных от BRCA генов, вовлеченных в репарацию ДНК посредством гомологичной рекомбинационной, могут также повысить чувствительность опухолевых клеток к ингибиторам PARP. Эта концепция индуцирования гибели путем применения ингибиторов PARP для блокирования одного пути репарации ДНК в опухолях с ранее существовавшими дефектами в путях репарации комплементарных ДНК называется искусственной летальностью.

Герминальные мутации генов BRCA-1 и BRCA-2 обнаружены у большинства пациентов с наследственным раком молочной железы или яичника. Инактивация генов BRCA-1 и BRCA-2 с помощью других механизмов, в том числе соматических мутаций BRCA-1/2 и/или сайленсинга генов посредством гиперметилирования промотора, происходит в значительной доли нескольких спорадических видов рака. В частности, при раке яичника соматические мутации BRCA-1 или BRCA-2 обнаруживаются в 10-15% случаев всех видов эпителиальных карцином яичника (ЕОС), и в значительной доли спорадических видов рака яичника наблюдается сильное снижение экспрессии BRCA-1. В совокупности до 40-60% случаев рака яичника могут быть чувствительными к ингибиторам PARP как следствие дефектов BRCA-пути HR, что указывает на большой потенциал этого подхода в терапии рака яичника.

HR представляет собой комплексный путь, и несколько генов, отличных от BRCA-1 и BRCA-2, необходимы либо для определения, либо для репарации двунитевых разрывов ДНК посредством пути HR. Поэтому неудивительно, что ингибиторы PARP также являются селективно цитотоксичными в отношении раковых клеток с дефицитами белков репарации ДНК, отличных от BRCA-1 и BRCA-2, включая гомологи RecA (RAD51 и RAD54), белки репарации после рентгеновского излучения, комплементирующие дефектную репарацию в клетках китайского хомячка (XRCC2 и XRCC3), DSS1, репликативный белок A1 (RPA1), мутировавшие гены атаксии-телеангиэктазии (ATM), связанные с ATM и Rad3 (ATR), киназы контрольных точек (CHK1, CHK2), белок 1, ассоциированный с синдромом неймегеновского повреждения (NBS1), и компоненты пути репарации при анемии Фанкони. Известно, что некоторые из этих генов мутируют или отрицательно регулируются в различных спорадических опухолях, которые, следовательно, могут быть "зависимыми" от опосредованной HR, но, возможно, также не от HR, репарации ДНК и, следовательно, отвечать на ингибиторы PARP. Совсем недавно было также продемонстрировано, что опухолевые клетки с делецией гена PTEN действительно чувствительны к ингибиторам PARP, возможно, вследствие дефектов HR.

Терапевтический потенциал ингибиторов PARP дополнительно расширяется благодаря наблюдению, что ингибиторы PARP-1 не только обладают активностью при монотерапии в опухолях с дефицитом HR, но также эффективны на доклинических моделях в комбинации с цисплатином, карбоплатином, алкилирующими и метилирующими средствами, лучевой терапией и ингибиторами топоизомеразы I. В отличие от обоснования монотерапии, при которой одного ингибирования PARP достаточно для гибели клеток при видах рака с дефицитом HR (вследствие эндогенного повреждения ДНК), PARP необходим для репарации повреждения ДНК, вызванного стандартной цитотоксической химиотерапией. В некоторых случаях конкретная роль PARP неизвестна, но известно, что PARP-1 необходим для высвобождения захваченных комплексов топоизомеразы I/иринотекан из ДНК. Повреждение ДНК, вызванное темозоломидом, подвергается репарации посредством пути BER, в котором требуется PARP для рекрутирования белков репарации. Виды комбинированной терапии, которые усиливают действие цитотоксических средств или оказывают синергическое действие с ними без значительного увеличения токсичности, обеспечат существенную пользу для пациентов с раком яичника, а также другими типами рака.

Лечение с помощью ингибиторов PARP (например, с помощью ингибиторов PARP-1/2) представляет собой новую возможность селективного уничтожения субпопуляции раковых клеток разных типов за счет их дефектов репарации ДНК. Виды рака у человека характеризуются нестабильностью генома и повышенной частотой мутаций из-за лежащих в основе дефектов репарации ДНК. Эти дефекты делают раковые клетки более зависимыми от оставшихся путей репарации ДНК, и ожидается, что нацеливание на эти пути окажет гораздо большее влияние на выживаемость опухолевых клеток, чем нормальных клеток. Хотя ингибиторы PARP представляют собой многообещающий класс потенциальных противораковых терапевтических средств, клиническая эффективность этих соединений неясна. В частности, результаты, касающиеся клинических исходов различных ингибиторов PARP (например, ингибиторов PARP-1/2) в качестве противораковых терапевтических средств, в некоторых случаях неясны и, возможно, даже противоречивы. Например, анализ результатов клинических испытаний, в которых тестировали ингибитор PARP, олапариб, показал противоречивые долгосрочные исходы для общей выживаемости у пациентов с раком яичника. Например, анализ трех клинических испытаний показал, что хотя в среднем олапариб при добавлении к стандартному лечению замедляет прогрессирование чувствительного к средствам на основе платины эпителиального рака яичника у женщин с герминальными мутациями BRCA по сравне-

нию с плацебо или без лечения, тем не менее никаких значительных изменений в общей выживаемости пациентов не наблюдалось. Кроме того, испытания с олапарибом показали, что серьезные нежелательные явления были более частыми в группе олапариба по сравнению с контрольной группой. См. Wiggins et al. (2015), "Poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors for the treatment of ovarian cancer", Cochrane Database of Systematic Reviews, issue 5, № статьи CD007929. Другое клиническое испытание с ингибитором PARP, велипарибом, имело сравнительно небольшой размер выборки, и было невозможно показать какое-либо влияние велипариба на прогрессирование рака яичника. Таким образом, в уровне техники не удалось установить клиническую эффективность этих ингибиторов PARP и по-прежнему сохраняется потребность в идентификации, определении характеристик и/или разработке ингибиторов PARP в качестве эффективных противораковых терапевтических средств. Настоящее изобретение удовлетворяет эту потребность. Среди прочего в настоящем изобретении предусмотрены композиции на основе нирапариба и методики, которые обеспечивают эффективное лечение рака, в частности, в качестве терапии видов рака женской репродуктивной системы (например, рака яичника). В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает композиции на основе нирапариба и/или способы, с помощью которых достигают показателей выживаемости без прогрессирования и/или доли рисков, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления с помощью предусмотренных композиций и/или способов достигают таких эффектов с общей частотой нежелательных явлений, возникающих при лечении (ТЕАЕ), которая превышает не более чем в приблизительно три раза или в некоторых вариантах осуществления два раза частоту, наблюдаемую при сопоставимом лечении с помощью плацебо. С помощью предусмотренных композиций и/или способов достигают таких эффектов с частотой серьезных ТЕАЕ, которая не превышает в более чем приблизительно 5 раз, или приблизительно 4,5 раза, или приблизительно 4 раза частоту, наблюдаемую при сопоставимом лечении с помощью плацебо.

Чувствительный к средствам на основе платины рецидивирующий рак яичника остается неудовлетворенной медицинской потребностью. Руководства как Национальной всеобщей онкологической сети (NCCN) и Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) рекомендуют повторное лечение пациентов с помощью комбинированной химиотерапии с применением средств на основе платины, если рецидив наступает через >6 месяцев после ответа на первоначальное лечение с применением средств на основе платины. Паклитаксел плюс карбоплатин является наиболее часто используемым режимом для пациентов с рецидивом, чувствительных к средством на основе платины. Большинство пациентов, у которых случается рецидив и которые получили лечение с помощью второго курса химиотерапии с применением средств на основе платины, не получают никакого вида лечения после ответа на химиотерапию, поскольку в США нет одобренного продукта для применения после химиотерапии в качестве поддерживающей терапии. Стандартом лечения в США является "динамическое наблюдение".

К сожалению, польза химиотерапии с применением средств на основе платины со временем уменьшается; PFS и интервалы без приема средств на основе платины, как правило, сокращаются после каждого последующего лечения, при этом опухоли в конечном итоге становятся устойчивыми или рефрактерными к средствам на основе платины. Кроме того, пациенты, как правило, не получают более 6 циклов химиотерапии с применением средств на основе платины за курс лечения из-за разновидностей кумулятивной токсичности средств на основе платины и таксанов. Необходимы новые средства для prolongации ответа на химиотерапию с применением средств на основе платины, снижения риска рецидива или смерти и увеличения интервала без приема средств на основе платины.

Семейство белков поли(ADP-рибозо)полимераз (PARP) состоит из более 15 различных ферментов, которые участвуют в различных клеточных функциях, в том числе регуляции клеточного цикла, транскрипции и репарации повреждения ДНК. BRCA1, BRCA2 и PALB2 представляют собой белки, которые важны для репарации двуниевых разрывов ДНК путем безошибочной репарации посредством гомологичной рекомбинации или HRR. Когда ген того или иного белка мутирует, это изменение может привести к ошибкам в репарации ДНК, которые в конечном счете могут вызвать рак, в том числе, например, рак молочной железы или рак яичника.

PARP-1 является наиболее распространенным и наиболее изученным белком в этой группе и имеет решающее значение для репарации однониевых разрывов ДНК посредством пути эксцизионной репарации оснований. Если такие разрывы остаются не подвергнутыми репарации до тех пор, пока ДНК не будет реплицирована (что должно предшествовать делению клетки), то сама репликация может привести к образованию двуниевых разрывов. Эффективное ингибирование PARP-1 приводит к накоплению однониевых разрывов, что в конечном итоге приводит к двуниевым разрывам. Обычно такие двуниевые разрывы подвергаются репарации посредством гомологичной рекомбинации (HR), но в клетках с дефектной HR ингибирование PARP может приводить к хромосомной нестабильности, остановке клеточного цикла и последующему апоптозу. ДНК повреждается тысячи раз в ходе каждого клеточного цикла, и это повреждение должно подвергаться репарации. При достаточном повреждении в один момент измененный ген может привести к гибели клеток. Нормальные клетки, которые не реплицируют свою ДНК так же часто, как раковые клетки, и в которых отсутствуют какие-либо мутированные BRCA1 или BRCA2, все еще имеют функцию гомологичной репарации, которая позволяет им выживать в условиях ингибирования PARP. Ингибиторы PARP функционируют посредством блокирования активности фер-

мента PARP, что предотвращает репарацию повреждения ДНК и в конечном итоге может привести к гибели клеток. Также считается, что они функционируют путем локализации белков PARP в местах повреждения ДНК, что имеет отношение к их противоопухолевой активности. Захваченные комплексы белок PARP-ДНК очень токсичны для клеток, поскольку они блокируют репликацию ДНК.

Белки PARP обычно высвобождаются из ДНК срезу после протекания процесса связывания и репарации ДНК. Существует доказательство того, что когда белки связываются с ингибиторами PARP, они захватываются на ДНК. Захваченные комплексы PARP-ДНК более токсичны для клеток, чем не подвергнутые репарации однонитевые разрывы ДНК, которые накапливаются в отсутствие активности PARP. Следовательно, не ограничиваясь какой-либо теорией, существует по меньшей мере два механизма действия ингибитора PARP - ингибирование репарации и захват PARP.

Неспособность HR исправить двунитевые разрывы наблюдалась в опухолях с мутациями в генах BRCA1 и BRCA2, связанных с раком молочной железы, которые кодируют белки, необходимые для нормальной функции HR. Применение низкомолекулярных ингибиторов PARP для использования такой генетической восприимчивости при репарации поврежденных ДНК является примером искусственной летальности, при которой одновременное ингибирование двух путей ведет к гибели клеток, тогда как блокирование любого из этих путей отдельно не является летальным. Обнадешивающие доклинические результаты в отношении ингибиторов PARP при лечении опухолевых клеток с мутацией BRCA обеспечили убедительное обоснование для клинического тестирования этих средств в популяциях пациентов, которые наиболее вероятно несут такие мутации, таких как популяции пациентов с раком молочной железы или яичника. Такая терапевтическая стратегия была утверждена недавним ускоренным одобрением Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) для ингибиторов PARP, олапариба и рупарпиба, в качестве монотерапии для лечения пациентов с раком яичника с мутацией BRCA на поздней стадии. Неожиданным образом, в настоящем изобретении продемонстрировано, что ингибирование PARP является эффективным для продления выживаемости без прогрессирования у пациентов-людей с раком вне зависимости от наличия или отсутствия мутации в BRCA1 или BRCA2. Нирапариб является первым ингибитором PARP, продемонстрировавшим эту способность, но результат может быть достигнут и с помощью других ингибиторов PARP. Нирапариб и другие такие ингибиторы PARP обсуждаются ниже.

Нирапариб, (3S)-3-[4-{7-(аминокарбонил)-2H-индазол-2-ил}фенил]пиперидин, представляет собой доступный при пероральном приеме сильный ингибитор поли(аденозиндифосфат[ADP]-рибоза)полимеразы (PARP)-1 и -2. См. WO 2008/084261 (опубликована 17 июля 2008 г.) и WO 2009/087381 (опубликована 16 июля 2009 г.), каждая из которых включена в данный документ посредством ссылки во всей полноте. Нирапариб может быть получен в соответствии со схемой 1 из WO 2008/084261.

В некоторых вариантах осуществления нирапариб может быть получен в виде фармацевтически приемлемой соли. Специалисту в данной области техники будет понятно, что такие формы соли могут существовать в виде сольватированных или гидратированных полиморфных форм. В некоторых вариантах осуществления нирапариб получен в форме гидрата.

В определенных вариантах осуществления нирапариб получен в форме тозилатной соли. В некоторых вариантах осуществления нирапариб получен в форме моногидрата тозилата.

Кристаллическую моногидратную тозилатную соль нирапариба разрабатывают в качестве средства монотерапии для опухолей с дефектами в пути репарации дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) путем гомологичной рекомбинации (HR) и в качестве сенсibiliзирующего средства, применяемого в комбинации с цитотоксическими средствами и лучевой терапией.

Нирапариб является сильным и селективным ингибитором PARP-1 и PARP-2 с концентрацией, обеспечивающей 50% ингибирование от контроля ( $IC_{50}$ )=3,8 и 2,1 нМ соответственно, и его селективность является в по меньшей мере 100 раз выше по сравнению с другими представителями семейства PARP. Нирапариб ингибирует активность PARP, стимулированную в результате повреждения ДНК, вызванного добавлением перекиси водорода, в различных линиях клеток при  $IC_{50}$  и концентрации, обеспечивающей 90% ингибирование от контроля ( $IC_{90}$ ), составляющими приблизительно 4 и 50 нМ соответственно.

Нирапариб демонстрирует селективную антипролиферативную активность в отношении линий раковых клеток, в которых BRCA-1 или BRCA-2 были подвергнуты сайленсингу или которые несут мутации BRCA-1 или BRCA-2 по сравнению с их аналогами дикого типа. Антипролиферативная активность нирапариба в отношении клеток с дефектом BRCA является следствием остановки клеточного цикла в G2/M с последующим апоптозом. Нирапариб также проявляет селективную цитотоксичность в отношении линий клеток саркомы Юинга, острого лимфоцитарного лейкоза (ALL), немелкоклеточного рака легкого (NSCLC) и мелкоклеточного рака легкого (SCLC), а также в отношении линий опухолевых клеток, несущих гомозиготную мутацию, приводящую к инактивации гена ATM. Нирапариб демонстрирует слабую активность в отношении нормальных клеток человека. Исследования *in vivo* продемонстрировали сильную противоопухолевую активность в отношении рака молочной железы с мутацией BRCA-1 (MDA-MB-436), рака поджелудочной железы с мутацией BRCA-2 (CAPAN-1), лимфомы из клеток мантийной зоны с мутацией ATM (GRANTA-519), серозного рака яичника (OVCAR3), колоректального рака

(HT29 и DLD-1), моделей с ксенотрансплантатом, полученным от пациентов с саркомой Юинга и TNBC, у мышей.

Целевое взаимодействие также было продемонстрировано путем измерения активности PARP в гомогенатах опухоли из исследований ксенотрансплантата опухоли. Ингибирование активности PARP также измеряли в мононуклеарных клетках периферической крови (PBMC) мышей, которым вводили нирапариб. Было показано, что нирапариб индуцирует остановку клеточного цикла, в частности, остановку в фазе G2/M клеточного цикла. Соответственно в некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ индукции остановки клеточного цикла опухолевой клетки, при этом способ предусматривает введение нирапариба пациенту, нуждающемуся в этом. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ индукции остановки клеточного цикла в фазе G2/M для опухолевой клетки, при этом способ предусматривает введение нирапариба пациенту, нуждающемуся в этом. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ индукции остановки клеточного цикла в фазе G2/M для клеток с дефектом BRCA-1 и/или BRCA-2, при этом способ предусматривает введение нирапариба пациенту, нуждающемуся в этом.

Олапариб действует как ингибитор фермента поли-ADP-рибозополимеразы (PARP) и называется ингибитором PARP. Химическое название представляет собой 4-[(3-[[4-(пиклопропилкарбонил)пиперазин-1-ил]карбонил]-4-фторфенил)метил]фталазин-1(2H)-он. Были начаты клинические испытания с олапарибом в отношении рака молочной железы, яичника и колоректального рака. По предварительным данным активность наблюдали при раке яичника с 7 ответами у 17 пациентов с мутациями BRCA1 или BRCA2 и 11 ответами у 46 пациентов, у которых не было этих мутаций. Тем не менее промежуточный анализ в фазе II исследования, в котором рассматривали применение олапариба для поддержания выживаемости без прогрессировать или ответа после успешного проведения химиотерапии с применением средств на основе платины, показал, что заявленная польза в отношении выживаемости без прогрессировать вряд ли приведет к пользе в отношении общей выживаемости в популяциях пациентов, отобранных для лечения. Тем не менее плановый анализ подгруппы пациентов с мутациями BRCA обнаружил явное преимущество при использовании олапариба (Ledermann et al., *New England Journal of Medicine*, 366, 15 (2012); *Lancet Oncol.*, 15(8):852-61). Олапариб одобрен как монотерапия в рекомендованной дозе 400 мг, принимаемой два раза в сутки, при раке яичника с герминальной мутацией BRCA (gBRCAmut) на поздней стадии, в отношении которого проводились три или более предшествующих линий химиотерапии. Клетки с мутациями BRCA1/2 могут быть генетически предрасположены к развитию некоторых форм рака и могут быть устойчивыми к другим формам лечения рака. Тем не менее такие виды рака иногда характеризуются уникальной восприимчивостью, так как раковые клетки обладают повышенной зависимостью от PARP для репарации их ДНК и обеспечения их дальнейшего деления. Это означает, что лекарственные средства, которые селективно ингибируют PARP, могут приносить пользу, если виды рака являются восприимчивыми к этому лечению. Таким образом, данные клинических исследований олапариба демонстрируют, что ингибиторы PARP не будут полезны для продления выживаемости без прогрессирования при лечении рака, характеризующегося отсутствием мутаций в BRCA1 или BRCA2.

Аналогичным образом рукапариб действует как ингибитор фермента поли-ADP-рибозополимеразы (PARP) и также называется ингибитором PARP. Химическое название представляет собой ((1S,4R)-7,7-диметил-2-оксобидцикло[2.2.1]гепт-1-ил)метансульфоновую соль 8-фтор-2-{4-[(метиламино)метил]фенил}-1,3,4,5-тетрагидро-6H-азепино[5,4,3-cd]индол-6-она. Он также одобрен в качестве назначаемого в виде монотерапии для лечения пациентов с поздней стадией рака яичника, ассоциированного с вредоносной мутацией BRCA (герминальной и/или соматической), которые получили лечение с помощью двух или более курсов химиотерапии. Эффективность рукапариба изучали у 106 пациентов в двух многоцентровых открытых клинических испытаниях с одной группой, исследовании 1 и исследовании 2, у пациентов с поздней стадией рака яичника с мутацией BRCA, у которых наблюдали прогрессирование после 2 или более предшествующих курсов химиотерапии. Все 106 пациентов получали рукапариб в дозе 600 мг перорально два раза в сутки в виде монотерапии до прогрессирования заболевания или появления неприемлемой токсичности. Согласно оценке независимого комитета радиологов ответ составлял 42% (95% CI [32, 52]) с медианной DOR 6,7 месяцев (95% CI [5,5, 11,1]). Согласно оценке исследователей ORR составляла 66% (52/79; 95% CI [54, 76]) у пациентов с чувствительностью к средствам на основе платины, 25% (5/20; 95% CI [9,49]) у пациентов с устойчивостью к средствам на основе платины и 0% (0/7; 95% CI [0, 41]) у пациентов с резистентностью к средствам на основе платины. ORR была сходной для пациентов с мутацией гена BRCA1 или мутацией гена BRCA2. Таким образом, данные клинических исследований рукапариба демонстрируют, что ингибиторы PARP не будут полезны для продления выживаемости без прогрессировать при лечении рака, характеризующегося отсутствием мутаций в BRCA1 или BRCA2.

Аналогичным образом, талазопариб действует как ингибитор фермента поли-ADP-рибозополимеразы (PARP) и также называется ингибитором PARP. В настоящее время его оценивают в клинических исследованиях в отношении лечения пациентов с раком молочной железы с мутацией gBRCA (т.е. поздней стадией рака молочной железы у пациентов, у которых гены BRCA содержат герминальные мутации). Основной целью исследования является сравнение PFS у пациентов, получавших лечение талазопарибом в виде монотерапии, с таковой у пациентов, получавших лечение, выбранное врачом, исходя из протокола.

Аналогичным образом, велипариб действует как ингибитор фермента поли-ADP-рибозополимеразы (PARP) и также называется ингибитором PARP. Химическое название велипариба представляет собой 2-[(R)-2-метилпирролидин-2-ил]-1H-бензимидазол-4-карбоксамид.

При постановке диагноза рак яичника у большинства женщин наблюдается поздняя стадия заболевания, что является причиной высокого показателя смертности. Пациентам со 2-, 3- или 4-й стадией заболевания будут проводить хирургическое вмешательство с удалением опухоли, если опухоль является потенциально операбельной, и им может назначаться последующие 4-8 циклов химиотерапии. Начальная химиотерапия может состоять либо из IV химиотерапии, либо комбинации IV и внутривенной (IP) химиотерапии. IV химиотерапия обычно состоит из таксана (паклитаксел или доцетаксел) и средств на основе платины (цисплатин или карбоплатин). Приблизительно 75% пациентов отвечают на терапию первой линии и считаются чувствительными к средствам на основе платины, что стандартно определяют как минимальную продолжительность без рецидивов или прогрессировать заболевания в течение 6 месяцев после лечения. Однако у не более 70% пациентов в конечном счете случается рецидив в течение 1-3 лет. Попытки улучшить стандартную химиотерапию с двумя лекарственными средствами на основе платины путем добавления третьего цитотоксического лекарственного средства не смогли повлиять на выживаемость без прогрессировать или на общую выживаемость и привели к увеличению токсических эффектов (du Bois et al., 2006; и Pfisterer et al., 2006). Существует значительная неудовлетворенная потребность из-за высокой частоты рецидивов, даже после изначально высокой частоты ответов.

Исследователи Атласа ракового генома (TCGA) тестировали клинически аннотированные образцы HGS-OvCa с целью идентификации молекулярных факторов, которые влияют на патофизиологию, влияют на исход и составляют терапевтические мишени (TCGA, 2011). Опухоли яичника характеризуются дефектами репарации ДНК, такими как мутации BRCA. BRCA 1 и 2 были идентифицированы как гены-супрессоры опухолей, которые были связаны с повышенной частотой возникновения определенных злокачественных новообразований, в том числе рака яичника, в случае их дефектности. BRCA играет ключевую роль в репарации ДНК, в том числе гомологичной рекомбинации. Опухолевые клетки с дефицитом BRCA/дефицитом гомологичной рекомбинации (HRD) особенно чувствительны к повреждению ДНК. Нирапариб ингибирует активность PARP, стимулированную в результате повреждения ДНК, и демонстрирует селективную антипролиферативную активность в отношении линий раковых клеток, в которых BRCA1 или BRCA2 были подвергнуты сайленсингу или которые несут мутации BRCA-1 или BRCA-2 по сравнению с их аналогами дикого типа. Антипролиферативная активность нирапариба в отношении клеток с дефектом BRCA является следствием остановки клеточного цикла в G2/M с последующим апоптозом. Ингибиторы PARP блокируют альтернативное NHEJ и BER, заставляя опухоли с дефицитами BRCA использовать склонное к ошибкам NHEJ для репарации двунитевых разрывов. Дефициты отличных от BRCA генов, вовлеченных в репарацию ДНК посредством гомологичной рекомбинационной, могут также повысить чувствительность опухолевых клеток к ингибиторам PARP. Ингибиторы PARP, в том числе нирапариб, применимы для лечения индивидуумов с опухолями, несущими мутации в путях репарации ДНК, в том числе с герминальными мутациями BRCA (gBRCAmut), у которых развивается рак яичника.

В попытке решить проблему с высокими показателями частоты рецидивов средство терапии, нацеливающееся на PARP, можно вводить в качестве поддерживающей терапии пациентам с рецидивирующим и/или чувствительным к средствам на основе платины раком яичника, в том числе раком фаллопиевой трубы и раком брюшины, как подход для продления изначально высоких показателей частоты ответов, ассоциированных с химиотерапии первой линии с применением средств на основе платины, при этом указанное введение обеспечивает продление выживаемости без прогрессировать и/или продление общей выживаемости. Такое продление выживаемости без прогрессировать может привести к снижению доли рисков прогрессировать заболевания или смерти. Продленная выживаемость без прогрессировать обладает потенциалом обеспечения клинической пользы посредством нескольких путей, в том числе задержки симптомов заболевания, задержки токсической нагрузки химиотерапии и задержки ухудшения качества жизни. В другом варианте осуществления пациенты с чувствительным к средствам на основе платины раком яичника дополнительно характеризуются как имеющие дефицит BRCA и/или HRD (например, положительный статус HRD). В другом варианте осуществления пациенты с рецидивирующим и/или чувствительным к средствам на основе платины раком яичника дополнительно характеризуются отсутствием герминальной мутации BRCA, которая является вредоносной или предположительно вредоносной. В другом варианте осуществления пациенты с рецидивирующим и/или чувствительным к средствам на основе платины раком яичника дополнительно характеризуются отсутствием либо герминальной, либо спорадической мутации BRCA.

Настоящее изобретение отчасти основано на открытии того, что ингибиторы PARP можно применять для лечения видов рака, характеризующихся BRCA1 и/или BRCA2 дикого типа или мутантного типа ("гены BRCA"), например, при отсутствии или наличии мутации в генах BRCA. Соответственно аспекты настоящего изобретения относятся к способам лечения пациентов с раком, предусматривающим введение пациенту средства терапии, нацеливающегося на PARP, независимо от статуса BRCA или независимо от статуса репарации ДНК у пациента или рака. В других аспектах настоящего изобретения отно-

сится к способам лечения пациентов с раком, предусматривающим введение пациенту средства терапии, нацеливающегося на PARP, где терапию начинают до определения статуса BRCA или статуса HRD у пациента или рака. В других аспектах настоящее изобретение относится к способам лечения пациентов с раком, предусматривающим введение пациенту средства терапии, нацеливающегося на PARP, где терапию начинают при отсутствии данных определения статуса BRCA или статуса репарации ДНК у пациента или рака. В других аспектах настоящее изобретение относится к способам лечения пациентов с раком, предусматривающим введение средства терапии, нацеливающегося на PARP, пациенту, характеризующемуся отсутствием мутации в BRCA1 и/или BRCA2. В других аспектах настоящее изобретение относится к способам лечения пациентов с раком, предусматривающим введение средства терапии, нацеливающегося на PARP, пациенту, характеризующемуся отсутствием мутации в гене, вовлеченном в репарацию ДНК. В других аспектах настоящее изобретение относится к способам лечения пациентов с раком, предусматривающим введение средства терапии, нацеливающегося на PARP, пациенту, характеризующемуся отсутствием мутации в гене, вовлеченном в гомологичную рекомбинацию. В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к способам лечения пациентов с раком, предусматривающим введение средства терапии, нацеливающегося на PARP, пациенту, у которого имеется рак, характеризующийся отсутствием мутации в BRCA1 или BRCA2. В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к способам лечения пациентов с раком, предусматривающим введение средства терапии, нацеливающегося на PARP, пациенту, у которого имеется рак, характеризующийся отсутствием мутации в гене, вовлеченном в гомологичную рекомбинацию.

В вариантах осуществления средство терапии, нацеливающееся на PARP, вводят в дозе, эквивалентной приблизительно 100 мг, приблизительно 200 мг или приблизительно 300 мг нирапариба или его соли или производного. В определенных вариантах осуществления средство терапии, нацеливающееся на PARP, вводят в дозе, эквивалентной приблизительно 100 мг нирапариба или его соли или производного. В определенных вариантах осуществления средство терапии, нацеливающееся на PARP, вводят в дозе, эквивалентной приблизительно 200 мг нирапариба или его соли или производного. В определенных вариантах осуществления средство терапии, нацеливающееся на PARP, вводят в дозе, эквивалентной приблизительно 300 мг нирапариба или его соли или производного.

В некоторых вариантах осуществления средство терапии, нацеливающееся на PARP, вводят согласно режиму, определенному для достижения

- i) продленной выживаемости без прогрессировать по сравнению с контролем;
- ii) сниженной доли рисков прогрессировать заболевания или смерти по сравнению с контролем;
- iii) продленной общей выживаемости по сравнению с контролем; или
- iv) общей частоты ответа, составляющей по меньшей мере 30%.

В вариантах осуществления терапия, нацеливающаяся на PARP, предусматривает введение средства, которое ингибирует PARP-1 и/или PARP-2. В некоторых вариантах осуществления средство представляет собой малую молекулу, нуклеиновую кислоту, полипептид (например, антитело), углевод, липид, металл или токсин. В связанных вариантах осуществления средство представляет собой ABT-767, AZD 2461, BGB-290, BGP 15, CEP 9722, E7016, E7449, флузопариб, INO1001, JPI 289, MP 124, нирапариб, олапариб, ONO2231, рукапариб, SC 101914, талазопариб, велипариб, WW 46 или их соли или производные. В некоторых связанных вариантах осуществления средство представляет собой нирапариб, олапариб, рукапариб, талазопариб, велипариб или их соли или производные. В определенных вариантах осуществления средство представляет собой нирапариб или его соль или производное. В определенных вариантах осуществления средство представляет собой олапариб или его соль или производное. В определенных вариантах осуществления средство представляет собой рукапариб или его соль или производное. В определенных вариантах осуществления средство представляет собой талазопариб или его соль или производное. В определенных вариантах осуществления средство представляет собой велипариб или его соль или производное.

В некоторых вариантах осуществления способы обеспечивают продление выживаемости без прогрессировать по сравнению с контролем. В некоторых вариантах осуществления способы обеспечивают снижение доли рисков прогрессировать заболевания или смерти по сравнению с контролем. В некоторых вариантах осуществления способы обеспечивают продление общей выживаемости по сравнению с контролем. В некоторых вариантах осуществления с помощью способов достигают общей частоты ответа, составляющей по меньшей мере 30%. В некоторых вариантах осуществления с помощью способов достигают улучшенной выживаемости без прогрессировать 2 по сравнению с контролем. В некоторых вариантах осуществления с помощью способов достигают улучшенного интервала между курсами химиотерапии по сравнению с контролем. В некоторых вариантах осуществления с помощью способов достигают улучшенного периода времени до первой последующей терапии по сравнению с контролем. В некоторых вариантах осуществления с помощью способов достигают улучшенного периода времени до второй последующей терапии по сравнению с контролем. В некоторых вариантах осуществления было определено, что способы не оказывают неблагоприятного влияния на качество жизни, как определено с помощью FOSI и/или EQ-5D-5L. В некоторых вариантах осуществления было определено, что способы не оказывают влияния на эффективность последующего лечения с помощью химиотерапевтического средства

(например, средства на основе платины, в том числе без ограничения цисплатина, карбоплатина, оксалиплатина, недаплатина, тетранитрата триплатина, фенантриплатина, пикоплатина или сатраплатина).

В некоторых вариантах осуществления такие виды рака выбраны из гинекологических видов рака (т.е. видов рака женской репродуктивной системы). В некоторых вариантах осуществления виды рака женской репродуктивной системы включают без ограничения рак яичника, рак фаллопиевой(ых) трубы(труб), рак брюшины и рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления гинекологический рак ассоциирован с дефицитом репарации посредством гомологичной рекомбинации/дефицитом гомологичной репарации ("HRD") и/или мутацией(ями) BRCA1/2. В некоторых вариантах осуществления гинекологический рак является чувствительным к средствам на основе платины. В некоторых вариантах осуществления гинекологический рак отвечал на средство терапии на основе платины. В некоторых вариантах осуществления гинекологический рак приобрел устойчивость к средству терапии на основе платины. В некоторых вариантах осуществления гинекологический рак в один момент времени проявил частичный или полный ответ на средство терапии на основе платины. В некоторых вариантах осуществления гинекологический рак является в настоящее время устойчивым к средству терапии на основе платины.

В определенных вариантах осуществления рак представляет собой рак яичника, рак фаллопиевой(ых) трубы(труб) или рак брюшины. В определенных вариантах осуществления рак представляет собой рак молочной железы.

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рецидивирующий рак.

В одном варианте осуществления нирапариб вводят в качестве поддерживающей терапии пациентам с рецидивирующим раком яичника (в том числе раком фаллопиевой трубы и раком брюшины), где указанное введение нирапариба приводит к продлению выживаемости без прогрессировать. В одном варианте осуществления нирапариб вводят в виде монотерапии для поддерживающего лечения пациентов с рецидивирующим раком яичника, фаллопиевой трубы или первичным раком брюшины, где у пациента наблюдается ответ на химиотерапию с применением средств на основе платины. В одном варианте осуществления нирапариб вводят в виде монотерапии для поддерживающего лечения пациентов с рецидивирующим раком яичника, фаллопиевой трубы или первичным раком брюшины с вредоносной или предположительно вредоносной герминальной мутацией BRCA или соматической мутацией BRCA или с дефицитом гомологичной рекомбинации, где у пациента наблюдается ответ на химиотерапию с применением средств на основе платины.

Такое продление выживаемости без прогрессирования может привести к снижению доли рисков прогрессирования заболевания или смерти. Поддерживающую терапию назначают в промежутке между прекращением первоначальной терапии с целью отсрочки прогрессирования заболевания и последующими видами интенсивной терапии, которые могут представлять проблемы переносимости для пациентов. В другом варианте осуществления пациенты с рецидивирующим раком яичника дополнительно характеризуются как имеющие дефицит BRCA или HRD. В другом варианте осуществления пациенты с рецидивирующим раком яичника дополнительно характеризуются отсутствием герминальной мутации BRCA, которая является вредоносной или предположительно вредоносной.

В одном варианте осуществления нирапариб вводят в качестве поддерживающей терапии пациентам с рецидивирующим раком яичника (в том числе раком фаллопиевой трубы и раком брюшины), которые характеризуются полным или частичным ответом после множественного химиотерапевтического лечения с применением средств на основе платины, где указанное введение нирапариба приводит к продлению выживаемости без прогрессирования заболевания. Такое продление выживаемости без прогрессирования может привести к снижению доли рисков прогрессирования заболевания или смерти. Поддерживающую терапию назначают в промежутке между прекращением химиотерапии с целью отсрочки прогрессирования заболевания и последующими видами интенсивной терапии, которые могут представлять проблемы переносимости для пациентов. В другом варианте осуществления пациенты с рецидивирующим раком яичника дополнительно характеризуются как имеющие дефицит BRCA или HRD. В другом варианте осуществления пациенты с рецидивирующим раком яичника дополнительно характеризуются отсутствием герминальной мутации BRCA, которая является вредоносной или предположительно вредоносной.

В другом варианте осуществления второй подход к решению проблемы высокой частоты рецидивов при видах рака яичника заключается в отборе пациентов с поздней стадией рака яичника, которые будут извлекать наибольшую пользу от специфических нацеливающихся средств в условиях начальной или поддерживающей терапии. Соответственно нирапариб вводят в качестве терапии пациентам с поздней стадией рака яичника, где указанное введение приводит к увеличению общей выживаемости и где введение представляет собой либо лечение (в случае продолжающегося заболевания после 1-4 предшествующих линий терапии), либо поддерживающее лечение (в случае пациента с PR или CR на предшествующую терапию). В другом варианте осуществления пациенты с поздней стадией рака яичника дополнительно характеризуются как имеющие дефицит BRCA или HRD. В другом варианте осуществления пациенты с рецидивирующим раком яичника дополнительно характеризуются отсутствием герминальной мутации BRCA, которая является вредоносной или предположительно вредоносной.





терапия с помощью другого ингибитора PARP.

В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется по меньшей мере

- (i) герминальная мутация в BRCA1 и/или BRCA2; или
- (ii) спорадическая мутация в BRCA1 и/или BRCA2.

В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется серозный рак яичника высокой степени злокачественности или рак яичника высокой степени злокачественности преимущественно серозной гистологии.

В некоторых вариантах осуществления пациент дополнительно характеризуется отсутствием герминальной мутации в BRCA1 или BRCA2.

В некоторых вариантах осуществления пациент дополнительно характеризуется отсутствием спорадической мутации в BRCA1 или BRCA2.

В некоторых вариантах осуществления пациент дополнительно характеризуется отрицательным статусом BRCA1/2. В некоторых вариантах осуществления герминальная мутация в BRCA1 или BRCA2 не обнаруживается в образце от пациента.

В некоторых вариантах осуществления прогрессирование в контексте определения выживаемости без прогрессирования определяется посредством

1) оценки опухоли с помощью СТ/MRI, указывающей явное прогрессирование заболевания в соответствии с критериями RECIST 1.1; и/или

2) дополнительных диагностических тестов (например, гистология/цитология, ультразвуковые методики, эндоскопия, позитронно-эмиссионная томография), идентифицирующих новые очаги.

В некоторых вариантах осуществления пациент характеризуется наличием дефицита гомологичной рекомбинации. В некоторых вариантах осуществления пациент характеризуется положительным статусом дефицита гомологичной рекомбинации. Статус дефицита гомологичной рекомбинации может быть установлен в соответствии со способами, известными специалистам в данной области техники. Например, в некоторых вариантах осуществления статус дефицита рекомбинации устанавливают путем определения в образце от пациента числа характерных областей CA. В некоторых вариантах осуществления число характерных областей CA включает по меньшей мере два типа, выбранных из характерных областей LOH, характерных областей TAI или характерных областей LST, в по меньшей мере двух парах человеческих хромосом раковой клетки. В некоторых вариантах осуществления область CA (будь то область LOH, область TAI или область LST) является характерной областью CA (будь то характерная область LOH, характерная область TAI или характерная область LST), если она составляет по меньшей мере 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90 или 100 мегабаз или больше в длину. В некоторых вариантах осуществления характерные области LOH представляют собой области LOH, которые длиннее, чем приблизительно 1,5, 5, 12, 13, 14, 15, 16, 17 или больше (предпочтительно 14, 15, 16 или больше, более предпочтительно 15 или больше) мегабаз, но короче полной длины соответствующей хромосомы, в пределах которой расположена область LOH. Альтернативно или дополнительно можно определить общую суммарную длину таких характерных областей LOH. В некоторых вариантах осуществления характерные области TAI представляют собой области TAI с аллельным дисбалансом, которые

- (a) распространяются на одну из субтеломер;
- (b) не пересекают центромеры; и
- (c) являются длиннее, чем 1,5, 5, 12, 13, 14, 15, 16, 17 или больше (предпочтительно 10, 11, 12 или больше, более предпочтительно 11 или больше) мегабаз.

Альтернативно или дополнительно можно определить общую суммарную длину таких характерных областей TAI. Поскольку концепция LST уже включает области некоторого минимального размера (при этом такой минимальный размер определяется на основании его способности отличать образцы с HRD от интактных в отношении HDR образцов), характерные области LST, как используется в данном документе, являются такими же, как области LST. Кроме того, оценка области LST может быть получена либо из числа областей, демонстрирующих LST, как описано выше, либо из числа точечных разрывов LST. В некоторых вариантах осуществления минимальная длина области со стабильным числом копий, ограничивающая точечный разрыв LST, составляет по меньшей мере 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 мегабаз (предпочтительно 8, 9, 10, 11 или более мегабаз, более предпочтительно 10 мегабаз), а максимальная область, остающаяся неисключенной, составляет менее 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4 или менее мегабаз (предпочтительно 2, 2,5, 3, 3,5 или 4 или менее мегабаз, более предпочтительно менее 3 мегабаз). Как используется в данном документе, пациент определяется как имеющий положительный статус HRD, если в образце от указанного пациента число характерных областей CA или оценка областей CA (как определено в данном документе) превышают эталонное или пороговое значение.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ введения нирапариба, при этом способ предусматривает следующие стадии:

- введение нирапариба популяции субъектов с одной или более следующими характеристиками: мутация BRCA;

положительный статус дефицита гомологичной рекомбинации; или проявление ответа на предшествующую терапию, в соответствии с режимом, определенным для достижения продленной выживаемости без прогрессирования.

В некоторых вариантах популяция субъектов характеризуется мутацией BRCA. В некоторых вариантах осуществления мутация BRCA представляет собой герминальную мутацию BRCA (gBRCA<sup>mut</sup>). В некоторых вариантах осуществления мутация BRCA представляет собой соматическую (или спорадическую) мутацию BRCA (sBRCA<sup>mut</sup>).

В некоторых вариантах осуществления популяция субъектов характеризуется положительным статусом дефицита гомологичной рекомбинации. В некоторых вариантах осуществления популяция субъектов характеризуется отсутствием мутации BRCA1/2 "BRCA<sup>wt</sup>" или "BRCA<sup>wt</sup>".

Измерение ответа опухоли.

Ответ опухоли можно измерить, например, с помощью руководств RECIST v1.1. Руководства предоставлены в E.A. Eisenhauer et al., "New response evaluation criteria in solid tumors: Revised RECIST guideline (version 1.1.)", Eur. J. of Cancer, 45:228-247 (2009), который включен посредством ссылки во всей своей полноте. Согласно руководствам требуется изначальная оценка общей опухолевой нагрузки на исходном уровне, которую используют в качестве сравнительной для последующих измерений. Опухоли можно измерять с применением любой системы визуализации, известной из уровня техники, например, с помощью СТ-сканирования или рентгенографии. Поддающееся измерению заболевание определяют по наличию по меньшей мере одного поддающегося измерению очага. В исследованиях, где первичной конечной точкой является прогрессирование опухоли (либо период времени до прогрессировать, либо доля с прогрессированием за фиксированный период времени), в протоколе должно указываться, ограничен ли допуск пациентов с поддающимся измерению заболеванием или же пригодны только пациенты, у которых имеется неподдающееся измерению заболевание.

Если на исходном уровне присутствует более чем один поддающийся измерению очаг, все очаги вплоть до максимум пяти очагов в целом (и максимум двух очагов на орган), представляющие все пораженные органы, должны быть идентифицированы как целевые очаги, и они будут регистрироваться и измеряться на исходном уровне (это означает, что в тех случаях, когда у пациентов имеется только один или два пораженных участка органа, то соответственно могут быть зарегистрированы максимум два и четыре очага).

Целевые очаги следует выбирать с учетом их размера (очаги с наибольшим диаметром), они должны быть репрезентативными для всех пораженных органов, но, кроме того, должны быть таковыми, которые поддаются воспроизводимым повторным измерениям.

Лимфатические узлы заслуживают особого внимания, поскольку они представляют собой нормальные анатомические структуры, которые могут быть видны при визуализации, даже если они не поражены опухолью. Патологические узлы, которые определяются как поддающиеся измерению и могут быть идентифицированы как целевые очаги, должны удовлетворять критерию короткой оси P15 мм при СТ-сканировании. Только короткая ось этих узлов будет учитываться в суммарное значение на исходном уровне. Короткая ось узла представляет собой диаметр, обычно используемый рентгенологами, чтобы судить о том, поражен ли узел солидной опухолью. Размер узла обычно указывают по двум измерениям в плоскости, в которой получено изображение (для СТ-сканирования это почти всегда осевая плоскость; для MRI плоскость для обнаружения объекта может быть осевой, саггитальной или фронтальной). Меньшая из этих измеряемых показателей представляет собой короткую ось.

Например, узел брюшной полости, который регистрируют с размерами 20×30 мм, имеет короткую ось 20 мм и считается злокачественным поддающимся измерению узлом. В этом примере 20 мм должно быть записано как измерение узла. Все другие патологические узлы (с короткой осью P10мм, но <15 мм) должны рассматриваться как нецелевые очаги. Узлы с короткой осью <10 мм рассматриваются как непатологические и не должны регистрироваться или отслеживаться.

Сумму диаметров (наибольших для не узловых очагов, коротких осей для узловых очагов) для всех целевых очагов будут рассчитывать и записывать как сумму диаметров на исходном уровне. Если лимфатические узлы подлежат включению в сумму, то, как отмечено выше, в сумму добавляют только короткую ось. Сумму диаметров на исходном уровне будут использовать в качестве эталона для дальнейшего определения характеристик любой объективной регрессии опухоли в поддающихся измерению параметрах заболевания.

Все другие очаги (или участки заболевания), в том числе патологические лимфатические узлы, необходимо идентифицировать как нецелевые очаги и также регистрировать на исходном уровне. Измерения не требуются, и эти очаги описывают как следующее: "присутствующие", "отсутствующие" или в редких случаях "явное прогрессирование". Кроме того, множественные нецелевые очаги, вовлекающие один и тот же орган, можно записывать в виде одной позиции в индивидуальной регистрационной карте (например, "множественные увеличенные лимфатические узлы таза" или "множественные метастазы в печени").

Общий протокол.

Как описано в данном документе, предусмотренные способы предусматривают введение нирапариба пациенту, субъекту или популяции субъектов в соответствии с режимом, который обеспечивает достижение любого или комбинации из следующего: продленная выживаемость без прогрессирования; сниженная доля рисков прогрессирования заболевания или смерти и/или продленная общая выживаемость или положительная общая частота ответа. В некоторых вариантах осуществления нирапариб вводят одновременно или последовательно с дополнительным терапевтическим средством, таким как, например, химиотерапевтическое средство (например, средство на основе платины). В некоторых вариантах осуществления нирапариб вводят до, во время или после введения химиотерапевтического средства.

Введение нирапариба одновременно или последовательно с дополнительным терапевтическим средством (например, химиотерапевтическим средством) называется "комбинированной терапией". В комбинированной терапии нирапариб можно вводить до (например, за 5, 15, 30, 45 мин, 1, 2, 4, 6, 12, 24, 48, 72, 96 ч, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8 или 12 недель), одновременно или после (например, через 5, 15, 30, 45 мин, 1, 2, 4, 6, 12, 24, 48, 72, 96 ч, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8 или 12 недель) введения химиотерапевтического средства субъекту, нуждающемуся в этом. В некоторых вариантах осуществления нирапариб и химиотерапевтическое средство вводят с интервалом в 1 мин, с интервалом 10 мин, с интервалом 30 мин, с интервалом менее 1 ч, с интервалом от 1 до 2 ч, с интервалом от 2 до 3 ч, с интервалом от 3 до 4 ч, с интервалом от 4 до 5 ч, с интервалом от 5 до 6 ч, с интервалом от 6 до 7 ч, с интервалом от 7 до 8 ч, с интервалом от 8 до 9 ч, с интервалом от 9 до 10 ч, с интервалом от 10 до 11 ч, с интервалом от 11 до 12 ч, с интервалом не более 24 ч или с интервалом не более 48 ч.

В некоторых вариантах осуществления нирапариб вводят пациенту или популяции субъектов, которые характеризовались ответом на предшествующую терапию. В некоторых вариантах осуществления пациент или популяция субъектов характеризовались ответом на предшествующую химиотерапевтическим средством. В некоторых таких вариантах осуществления химиотерапевтическое средство представляет собой средство на основе платины.

В некоторых вариантах осуществления нирапариб вводят в качестве поддерживающей терапии после полного или частичного ответа на по меньшей мере одну терапию с применением средств на основе платины. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна терапия с применением средств на основе платины предусматривает введение нуждающемуся в этом пациенту средства на основе платины, выбранного из цисплатина, карбоплатина, оксалиплатина, недаплатина, тетранитрата триплатина, фенантриплатина, пикоплатина или сатраплатина. В некоторых вариантах осуществления ответ на самый последний режим химиотерапии с применением средств на основе платины представляет собой полный ответ. В некоторых вариантах осуществления ответ на самый последний режим химиотерапии с применением средств на основе платины представляет собой частичный ответ.

В некоторых вариантах осуществления режим предусматривает по меньшей мере одну дозу нирапариба для перорального приема. В некоторых вариантах осуществления режим предусматривает множество доз для перорального приема. В некоторых вариантах осуществления режим предусматривает введение дозы один раз в сутки (QD).

В некоторых вариантах осуществления режим предусматривает по меньшей мере один 28-суточный цикл. В некоторых вариантах осуществления режим предусматривает несколько 28-суточных циклов. В некоторых вариантах осуществления режим предусматривает один 28-суточный цикл. В некоторых вариантах осуществления режим предусматривает два 28-суточных цикла. В некоторых вариантах осуществления режим предусматривает три 28-суточных цикла. В некоторых вариантах осуществления режим предусматривает непрерывные 28-суточные циклы. В некоторых вариантах осуществления режим предусматривает введение эффективной дозы нирапариба ежедневно до тех пор, пока не произойдет прогрессирование заболевания или неприемлемая токсичность. В некоторых вариантах осуществления режим предусматривает введение суточной дозы нирапариба, составляющей по меньшей мере 100, 200 или 300 мг в сутки, до тех пор пока не произойдет прогрессирование заболевания или неприемлемая токсичность.

В некоторых вариантах осуществления доза для перорального приема представляет собой количество нирапариба в диапазоне от приблизительно 5 мг до приблизительно 400 мг. В некоторых вариантах осуществления количество нирапариба составляет приблизительно 5 мг, приблизительно 10 мг, приблизительно 25 мг, приблизительно 50 мг, приблизительно 100 мг, приблизительно 150 мг, приблизительно 200 мг, приблизительно 250 мг, приблизительно 300 мг, приблизительно 350 мг или приблизительно 400 мг. В некоторых вариантах осуществления количество нирапариба составляет приблизительно 300 мг нирапариба. В некоторых вариантах осуществления режим предусматривает введение 300 мг нирапариба один раз в сутки.

В некоторых вариантах осуществления дозу для перорального приема вводят в одной или более единичных лекарственных формах. В некоторых вариантах осуществления одна или более единичных лекарственных форм представляют собой капсулы. В некоторых вариантах осуществления каждая единичная лекарственная форма содержит приблизительно 5 мг, приблизительно 10 мг, приблизительно 25 мг, приблизительно 50 мг или приблизительно 100 мг нирапариба. Понятно, что любую комбинацию

единичных лекарственных форм можно комбинировать для формирования дозы, вводимой один раз в сутки (QD). Например, три единичные лекарственные формы по 100 мг можно принимать один раз в сутки, в результате чего 300 мг нирапариба вводят один раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления нирапариб вводят в виде одной 300-мг единичной лекарственной формы. В некоторых вариантах осуществления нирапариб вводят в дозе 300 мг QD. В некоторых вариантах осуществления нирапариб вводят в виде  $3 \times 100$  мг QD (т.е. нирапариб вводят в виде трех единичных лекарственных форм по 100 мг). В некоторых вариантах осуществления нирапариб вводят в виде  $2 \times 150$  мг QD (т.е. нирапариб вводят в виде двух единичных лекарственных форм по 150 мг).

#### Фармакокинетика.

Фармакокинетические данные можно получить с помощью методик, известных из уровня техники. Из-за неизбежного колебания фармакокинетических и фармакодинамических параметров метаболизма лекарственных средств у субъектов-людей соответствующие компоненты фармакокинетического и фармакодинамического профиля, описывающие конкретную композицию, могут варьировать. Как правило, в основе фармакокинетических и фармакодинамических профилей лежит определение средних значений параметров в группе субъектов. Группа субъектов включает любое разумное число субъектов, подходящее для определения репрезентативного среднего значения, например, 5, 10, 16, 20, 25, 30, 35 субъектов или больше. Среднее значение определяют путем расчета среднего значения всех измерений у субъекта для каждого измеренного параметра.

В некоторых вариантах осуществления фармакокинетический(ие) параметр(ы) могут представлять собой любые параметры, подходящие для описания композиции по настоящему изобретению. Например, в некоторых вариантах осуществления  $C_{\max}$  составляет не менее приблизительно 500 нг/мл; не менее приблизительно 550 нг/мл; не менее приблизительно 600 нг/мл; не менее приблизительно 700 нг/мл; не менее приблизительно 800 нг/мл; не менее приблизительно 880 нг/мл; не менее приблизительно 900 нг/мл; не менее приблизительно 1000 нг/мл; не менее приблизительно 1250 нг/мл; не менее приблизительно 1500 нг/мл; не менее приблизительно 1700 нг/мл или любое другое значение  $C_{\max}$ , подходящее для описания фармакокинетического профиля нирапариба.

В некоторых вариантах осуществления, где активный метаболит образуется *in vivo* после введения лекарственного средства субъекту,  $C_{\max}$  составляет не менее приблизительно 500 пг/мл; не менее приблизительно 550 пг/мл; не менее приблизительно 600 пг/мл; не менее приблизительно 700 пг/мл; не менее приблизительно 800 пг/мл; не менее приблизительно 880 пг/мл; не менее приблизительно 900 пг/мл; не менее приблизительно 1000 пг/мл; не менее приблизительно 1250 пг/мл; не менее приблизительно 1500 пг/мл; не менее приблизительно 1700 пг/мл или любое другое значение  $C_{\max}$ , подходящее для описания фармакокинетического профиля соединения, образующегося *in vivo* после введения нирапариба субъекту.

В некоторых вариантах осуществления  $T_{\max}$  составляет, например, не более приблизительно 0,5 ч, не более приблизительно 1,0 ч, не более приблизительно 1,5 ч, не более приблизительно 2,0 ч, не более приблизительно 2,5 ч или не более приблизительно 3,0 ч или любое другое значение  $T_{\max}$ , подходящее для описания фармакокинетического профиля нирапариба.

Как правило, AUC, описанная в данном документе, представляет собой меру площади под кривой, которая соответствует концентрации аналита в течение выбранного периода времени после введения дозы терапевтического средства. В некоторых вариантах осуществления такой период времени начинается с момента введения дозы (т.е. через 0 ч после введения дозы) и длится приблизительно 2 ч, приблизительно 3 ч, приблизительно 4 ч, приблизительно 5 ч, приблизительно 6 ч, приблизительно 7 ч, приблизительно 8 ч, приблизительно 9 ч, приблизительно 10 ч, приблизительно 11 ч, приблизительно 12 ч, приблизительно 14 ч, приблизительно 16 ч, приблизительно 18 ч, приблизительно 20 ч, приблизительно 22 ч, приблизительно 24 ч, приблизительно 30 ч, приблизительно 40 ч или более часов после введения дозы. В некоторых вариантах осуществления AUC представляет собой таковую, которую получают с момента времени 0 ч до момента времени 12 ч после введения дозы, описанной в данном документе. В некоторых вариантах осуществления AUC представляет собой таковую, которую получают с момента времени 0 ч до момента времени 18 ч после введения дозы, описанной в данном документе. В некоторых вариантах осуществления AUC представляет собой таковую, которую получают с момента времени 0 ч до момента времени 24 ч после введения дозы, описанной в данном документе. В некоторых вариантах осуществления AUC представляет собой таковую, которую получают с момента времени 0 ч до момента времени 36 ч после введения дозы, описанной в данном документе.

$AUC_{(0-\text{inf})}$  может составлять, например, не менее приблизительно 590 нг·ч./мл, не менее приблизительно 1500 нг·ч./мл, не менее приблизительно 2000 нг·ч./мл, не менее приблизительно 3000 нг·ч./мл, не менее приблизительно 3500 нг·ч./мл, не менее приблизительно 4000 нг·ч./мл, не менее приблизительно 5000 нг·ч./мл, не менее приблизительно 6000 нг·ч./мл, не менее приблизительно 7000 нг·ч./мл, не менее приблизительно 8000 нг·ч./мл, не менее приблизительно 9000 нг·ч./мл или любое другое значение  $AUC_{\text{co-int}}$ , подходящее для описания фармакокинетического профиля терапевтического средства (например, нирапариба). В некоторых вариантах осуществления, где активный метаболит образуется

in vivo после введения терапевтического средства (например, нирапариба) субъекту;  $AUC_{(0-inf)}$  может составлять, например, не менее приблизительно 590 пг·ч./мл, не менее приблизительно 1500 пг·ч./мл, не менее приблизительно 2000 пг·ч./мл, не менее приблизительно 3000 пг·ч./мл, не менее приблизительно 3500 пг·ч./мл, не менее приблизительно 4000 пг·ч./мл, не менее приблизительно 5000 пг·ч./мл, не менее приблизительно 6000 пг·ч./мл, не менее приблизительно 7000 пг·ч./мл, не менее приблизительно 8000 пг·ч./мл, не менее приблизительно 9000 пг·ч./мл или любое другое значение  $AUC_{(0-inf)}$ , подходящее для описания фармакокинетического профиля соединения, образующегося in vivo после введения нирапариба субъекту.

Концентрация нирапариба в плазме крови через приблизительно 1 ч после введения может составлять, например, не менее приблизительно 140 нг/мл, не менее приблизительно 425 нг/мл, не менее приблизительно 550 нг/мл, не менее приблизительно 640 нг/мл, не менее приблизительно 720 нг/мл, не менее приблизительно 750 нг/мл, не менее приблизительно 800 нг/мл, не менее приблизительно 900 нг/мл, не менее приблизительно 1000 нг/мл, не менее приблизительно 1200 нг/мл или любое другое значение концентрации нирапариба в плазме крови.

В некоторых вариантах осуществления популяция пациентов включает одного или более субъектов ("популяция субъектов"), страдающих метастатическим заболеванием.

В некоторых вариантах осуществления популяция пациентов включает одного или более субъектов, которые страдают раком или подвержены раку. В некоторых таких вариантах осуществления рак представляет собой рак яичника, рак фаллопиевых труб, рак брюшины или рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления популяция пациентов включает одного или более субъектов (например, включает или состоит из субъектов), страдающих раком. Например, в некоторых вариантах осуществления популяция пациентов, страдающих раком, могла ранее получать лечение с помощью химиотерапии, такое как, например, лечение с помощью химиотерапевтического средства, такого как средство на основе платины.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает методики, которые неожиданно могут обеспечивать фактически такой же РК-профиль нирапариба при введении пациенту в состоянии после приема пищи или в состоянии натощак. Нирапариб можно вводить пациенту либо в состоянии после приема, либо в состоянии натощак. В частности, неожиданно было обнаружено, что биодоступность нирапариба является фактически аналогичной для пациентов, которым вводят нирапариб либо в состоянии после приема пищи, либо в состоянии натощак. В некоторых вариантах осуществления введение нирапариба пациенту в состоянии после приема пищи или натощак дает фактически биоэквивалентные значения  $C_{max}$  нирапариба в плазме крови. В некоторых вариантах осуществления введение пациенту в состоянии после приема или натощак дает биоэквивалентные значения  $T_{max}$  нирапариба в плазме крови. В некоторых вариантах осуществления введение пациенту в состоянии после приема пищи или натощак дает биоэквивалентные значения  $AUC$  нирапариба в плазме крови. Соответственно в некоторых вариантах осуществления нирапариб вводят либо в состоянии после приема пищи, либо в состоянии натощак. В некоторых вариантах осуществления нирапариб вводят в состоянии натощак. В другом варианте осуществления нирапариб вводят в состоянии после приема пищи.

В некоторых вариантах осуществления единичную дозу нирапариба можно вводить пациенту в состоянии натощак. В некоторых вариантах осуществления единичную дозу нирапариба можно вводить пациенту в состоянии после приема пищи. В некоторых вариантах осуществления введение в одном из состояний после приема пищи или натощак является исключительным. В некоторых вариантах осуществления единичную дозу можно вводить в терапевтических целях либо в состоянии после приема пищи, либо в состоянии натощак, при этом у субъекта есть выбор для каждой отдельной дозы относительно того, принимать ли ее с пищей или без нее. В некоторых вариантах осуществления единичную дозу нирапариба можно вводить непосредственно перед приемом пищи (например, в течение 30 мин или в течение 60 мин до), с пищей, сразу после приема пищи (например, в течение 30, 60 или 120 мин после приема пищи). В некоторых вариантах осуществления ее можно вводить, например, через по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ч или более после приема пищи или в любое время между ними. В некоторых вариантах осуществления единичную дозу нирапариба вводят после голодания в течение ночи. В некоторых вариантах осуществления единичную дозу композиции можно вводить за 30 мин до приема пищи, за 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ч или более до приема пищи или в любое время между ними.

### Примеры

Следующие примеры приведены с целью иллюстрации, а не для ограничения заявленного изобретения.

Пример 1. Лечение рака яичника, чувствительного к средствам на основе платины.

В исследовании NOVA пациентов с рецидивирующим раком яичников, чувствительным к средствам на основе платины, у которых наблюдался ответ после лечения с применением средств на основе платины, проспективно рандомизировали для получения нирапариба либо плацебо. Лечение подвергли две когорты: когорту, положительную в отношении герминальной мутации BRCA ( $gBRCA^{mut}$ ) и когорту с отсутствием мутации BRCA (без  $gBRCA^{mut}$ ). Таким образом, когорту  $gBRCA^{mut}$  в исследовании NOVA

составляли для проспективного тестирования лечебного эффекта нирапариба по сравнению с плацебо у пациентов с чувствительным к средствам на основе платины рецидивирующим раком яичника, у которых наблюдался ответ после лечения с применением средств на основе платины. Пациенты в этой когорте были носителями герминальной мутации BRCA, которую оценивали с помощью одобренного FDA Интегрированного теста BRCAAnalysis. Пациенты в группе без gBRCA<sup>mut</sup> характеризовались отрицательным результатом в одобренном FDA Интегрированном тесте BRCAAnalysis.

В двойном слепом рандомизированном 2:1 исследовании оценивали нирапариб в качестве поддерживающей терапии у пациентов с рецидивирующим и/или чувствительным к средствам на основе платины раком яичника, у которых имелась gBRCA<sup>mut</sup> или опухоль с серозной гистологией высокой степени злокачественности. В исследовании сравнивали поддерживающее лечение с помощью нирапариба с плацебо и оценивали эффективность нирапариба в качестве поддерживающей терапии у пациентов с рецидивирующим раком яичника, что оценивали по продлению выживаемости без прогрессирования (PFS). Этот показатель независимо оценивали в когорте пациентов с герминальной мутацией BRCA (gBRCA<sup>mut</sup>) и в когорте пациентов с серозной гистологией высокой степени злокачественности или преимущественно серозной гистологией высокой степени злокачественности, но без таких мутаций gBRCA (без gBRCA<sup>mut</sup>). Сообщалось, что некоторые пациенты из когорты без gBRCA<sup>mut</sup> имеют общие отличительные дефекты репарации ДНК с носителями gBRCA<sup>mut</sup>, явление, в общих чертах охарактеризованное как "BRCAness". (См. Turner, N., A. Tutt, and A. Ashworth, Hallmarks of 'BRCAness' in sporadic cancers, Nat. Rev. Cancer, 4(10), 814-9, (2004)). Недавние исследования дали основание предположить, что дефицит гомологичной рекомбинации (HRD) при эпителиальном раке яичника (EOC) не обусловлен исключительно герминальными мутациями BRCA1 и BRCA2. (См. Hennessy, B.T. et al., Somatic mutations in BRCA1 and BRCA2 could expand the number of patients that benefit from poly (ADP ribose) polymerase inhibitors in ovarian cancer. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology, 28, 3570-3576 (2010); TCGA "Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma", Nature, 474(7353), 609-615, (2011); и Dann R.B., DeLoia J.A., Timms K.M., Zorn K.K., Potter J., Flake D.D., 2nd, Lanchbury J.S., Krivak T.C., BRCA 1/2 mutations and expression: Response to platinum chemotherapy in patients with advanced stage epithelial ovarian cancer, Gynecol Oncol., 125(3), 677-82 (2012)). Дефициты отличных от BRCA генов, вовлеченных в репарацию ДНК посредством гомологичной рекомбинационной, могут также повысить чувствительность опухолевых клеток к ингибиторам PARP. Соответственно HRD используется в качестве биомаркера для классификации опухолей, подлежащих оценке.

Пациенты, включенные в данное исследование, получали по меньшей мере два режима лечения с применением средств на основе платины, характеризовались ответом (полным или частичным) в отношении их последнего режима и характеризовались отсутствием показателя поддающегося измерению заболевания >2 см и нормального ракового антигена СА125 (или >90% снижения) после их последнего лечения. Пациентов распределяли в одну из двух независимых когорт - одна с вредоносными мутациями gBRCA (gBRCA<sup>mut</sup>), а другая с серозной гистологией высокого уровня злокачественности, но без таких мутаций gBRCA (без gBRCA<sup>mut</sup>), в соответствии со следующими критериями.

Статус мутации	Когорта для рандомизации
Положительная в отношении вредоносной мутации	когорта gBRCA <sup>mut</sup>
Генетический вариант, предположительно вредоносная	когорта gBRCA <sup>mut</sup>
Генетический вариант, способствующая полиморфизму	когорта без gBRCA <sup>mut</sup>
Генетический вариант неопределенного значения	когорта без gBRCA <sup>mut</sup>
Мутация не обнаружена	когорта без gBRCA <sup>mut</sup>

Пациентов также оценивали по статусу HRD и дополнительно классифицировали как положительные в отношении HRD (HRD-полож.) или отрицательные в отношении HRD (HRD-отриц.).

Исследуемое средство лечения выдавали пациентам в день 1 и через каждый цикл (28 дней) после этого, пока пациент не прекращал лечение в рамках исследования. Исследуемое лечение назначали перорально один раз в сутки по непрерывной схеме. При каждом введении дозы принимали три капсулы по 100 мг. Визиты в клинику осуществлялись в каждом цикле (каждые 4 недели ± 3 дня). Оценка опухоли согласно Критериям оценки ответа солидных опухолей (RECIST) посредством сканирования с помощью компьютерной томографии (СТ) или магнитно-резонансной визуализации (MRI) брюшной полости/таза и областей, показанных для клинического случая, требовалась в конце каждых 2 циклов (8 недель с промежутком ± 7 дней от даты визита) вплоть до 14 цикла, затем в конце каждых 3 циклов (12 недель с про-

межутком  $\pm 7$  дней от даты визита) до прогрессирования.

Пациентов оценивали в отношении продления выживаемости без прогрессирования (PFS). Более конкретно, прогрессировать определяли, если удовлетворялся по меньшей мере один из следующих критериев:

1) оценка опухоли с помощью СТ/MRI явно указывает на прогрессирование заболевания в соответствии с критериями RECIST 1.1;

2) с помощью дополнительных диагностических тестов (например, гистология/цитология, ультразвуковые методики, эндоскопия, позитронно-эмиссионная томография) идентифицируют новые очаги или определяют существующие очаги, характерные для явного прогрессирования заболевания и прогрессирования в отношении СА-125 в соответствии с критериями Международной группы по изучению гинекологического рака (GCIg) (см. Rustin et al., *Int. J. Gynecol. Cancer.*, 2011, 21:419-423);

3) окончательные клинические признаки и симптомы PD, не связанные с незлокачественными или ятрогенными причинами ([i] неустранимая боль, связанная с раком; [ii] кишечная непроходимость, обусловленная злокачественным новообразованием/усугубление дисфункции; или [iii] явное симптоматическое усугубление асцита или плеврального выпота) и прогрессирование в отношении СА-125 в соответствии с критериями GCIg.

Критерии оценки ответа солидных опухолей (RECIST) использовали при оценке опухолей посредством сканирования с помощью компьютерной томографии (СТ) или магнитно-резонансной визуализации (MRI) брюшной полости/таза и областей, показанных для клинического случая, которая требовалась в конце каждых 2 циклов (8 недель) вплоть до 14 цикла (56 недель), а затем в конце каждых 3 циклов (12 недель) до прогрессирования.

Пациенты продолжали получать назначенное им лечение до прогрессирования заболевания, появления неприемлемой токсичности, смерти, отмены согласия и/или утраты контакта с пациентом для наблюдения. Прерывание и/или снижение дозы было возможным в любое время для любой степени токсичности, которую пациент считал недопустимой.

Результаты.

Нирапариб значимо продлевал PFS по сравнению с контролем среди пациентов, которые являлись носителями герминальной мутации BRCA (gBRCA<sup>mut</sup>) вне зависимости от статуса HRD, среди пациентов, которые не являлись носителями герминальной мутации BRCA (без gBRCA<sup>mut</sup>), но имели опухоли с дефицитом гомологичной рекомбинации (HRD), и в целом у пациентов без gBRCA<sup>mut</sup>. Общая популяция в когорте без gBRCA<sup>mut</sup> также включала пациентов с опухолями, которые были HRD-отриц. Анализы продемонстрировали, что популяция HRD-отриц. также извлекала пользу от лечения с помощью нирапариба. Определение статуса gBRCA и статуса HRD может включать определения, осуществляемые с помощью стандартизированного лабораторного теста, такого как тест Myriad myChoice® HRD, а также включать тесты, которые одобрены соответствующим регулирующим органом.

Для всех популяций медианная PFS была значительно выше у пациентов, получавших нирапариб, чем у пациентов, получавших плацебо. В обеих популяциях для анализа первичной эффективности в когорте без gBRCA<sup>mut</sup> (HRD положительная и общая) был продемонстрирован значимый эффект от лечения с помощью нирапариба по сравнению с плацебо (HR 0,38 по сравнению с HR 0,45 соответственно; HR = доля рисков). Все популяции характеризовались согласованным и длительным эффектом от лечения с помощью нирапариба, о чем свидетельствовали кривые Каплана-Мейера (см. фиг. 1-4). Важно отметить, что эта же согласованная длительная польза от лечения с помощью нирапариба наблюдалась во всех подгруппах эксплоративного анализа, тестируемых в рамках этой когорты. В когорте без gBRCA<sup>mut</sup> группа с положительным HRD включала пациентов с опухолями с соматическими мутациями BRCA (HRD-полож./sBRCA<sup>mut</sup>) и пациентов, характеризовавшихся диким типом BRCA (HRD-полож./BRCA<sup>wt</sup>). Важно отметить, что наблюдаемая польза от лечения в группе HRD-полож. была обусловлена не только эффектом в подгруппе HRD-полож./sBRCA<sup>mut</sup>. В подгруппе HRD-полож./BRCA<sup>wt</sup> также наблюдалась согласованная длительная польза от лечения с помощью нирапариба по сравнению с общей группой HRD-полож.; при этом доля рисков составляла 0,38 (фиг. 6).

Среди пациентов, которые являлись носителями герминальной мутации BRCA (gBRCA<sup>mut</sup>), группа нирапариба успешно достигла статистической значимости по сравнению с контрольной группой в отношении первичной конечной точки, представляющей собой PFS, при этом доля рисков составляла 0,27. Медианная PFS у пациентов, получавших лечение с помощью нирапариба, составляла 21,0 месяц по сравнению с 5,5 месяцами у контроля ( $p < 0,0001$ ). На фиг. 1 изображена кривая PFS для пациентов с gBRCA<sup>mut</sup>, получавших лечение с помощью нирапариба и плацебо. Эти результаты были заметно лучше, чем результаты "Исследования 19" (*N. Engl. J. Med.*, 2012, 366(15):1382-1392), которое было аналогичным NOVA по дизайну исследования и в котором оценивали активность ингибитора PARP олапариба по сравнению с плацебо в аналогичной популяции пациентов. У пациентов с мутациями BRCA в исследовании 19 сообщалось о медианной PFS, составляющей 11,2 месяца, по сравнению с 4,3 месяцами в группе олапариба по сравнению с контрольной группой. Для пациентов, которые не являлись носителями герминальной мутации BRCA (без gBRCA<sup>mut</sup>), но опухоли которых были определены как HRD-

положительные с помощью теста Myriad myChoice® HRD, группа нирапариба успешно достигала статистической значимости по сравнению с контрольной группой в отношении первичной конечной точки, представляющей собой PFS, при этом доля рисков составляла 0,38. Медианная PFS у пациентов с HRD-положительными опухолями, получавших лечение с помощью нирапариба, составляла 12,9 месяцев по сравнению с 3,8 месяцами у контроля ( $p < 0,0001$ ). На фиг. 2 изображена кривая PFS для пациентов без gBRCA<sup>mut</sup>/HRD-положительных, получавших лечение с помощью нирапариба и плацебо.

Нирапариб также продемонстрировал статистическую значимость в общей когорте без герминальной мутации BRCA (без gBRCA<sup>mut</sup>), которая включала пациентов как с HRD-положительными, так и с HRD-отрицательными опухолями. В группе нирапариба успешно достигалась статистическая значимость по сравнению с контрольной группой в отношении первичной конечной точки, представляющей собой PFS, при этом доля рисков составляла 0,45. Медианная PFS у пациентов, получавших лечение с помощью нирапариба, составляла 9,3 месяца по сравнению с 3,9 месяцами у контроля ( $p < 0,0001$ ). На фиг. 3 изображена кривая PFS для пациентов без gBRCA<sup>mut</sup> (включая как HRD-положительных, так и HRD-отрицательных пациентов), получавших лечение с помощью нирапариба и плацебо.

Нирапариб также продемонстрировал статистическую значимость у пациентов без герминальной мутации BRCA (без gBRCA<sup>mut</sup>) с HRD-отрицательными опухолями. В группе нирапариба успешно достигалась статистическая значимость по сравнению с контрольной группой в отношении первичной конечной точки, представляющей собой PFS, при этом доля рисков составляла 0,58. Медианная PFS у пациентов, получавших лечение с помощью нирапариба, составляла 6,9 месяцев по сравнению с 3,8 месяцами у контроля ( $p < 0,0226$ ). PFS для пациентов без герминальной мутации BRCA (без gBRCA<sup>mut</sup>) с HRD-отрицательными опухолями показана на фиг. 4.

В эксплоративном совокупном анализе, изучающем объединенную исследуемую популяцию (объединены 2 когорты gBRCA<sup>mut</sup> и без gBRCA<sup>mut</sup>), PFS была выше в случае нирапариба, чем у плацебо. Медианная PFS для всех пациентов, получавших лечение с помощью нирапариба, составляла 11,3 месяца по сравнению с 4,7 месяцами для пациентов, получавших лечение с помощью плацебо, HR 0,38, 95% CI, 0,303, 0,488,  $p < 0,0001$ ) (фиг. 5). Кроме того, эффект от лечения, наблюдаемый по кривым Каплана-Мейера (KM) для когорты gBRCA<sup>mut</sup> и без gBRCA<sup>mut</sup>, подгрупп в когорте без gBRCA<sup>mut</sup> и в анализе объединенных когорт, был значительным, длительным и согласованным.

Краткая информация о выживаемости без прогрессирования у различных когорт пациентов представлена в табл. 1-3 ниже. "NR" означает "не достигнуто". "95% CI" означает 95% доверительный интервал. Проводили эксплоративные анализы связанных с биомаркерами подгрупп в когорте без gBRCA<sup>mut</sup>, анализируемыми подгруппами были HRD-полож./соматическая BRCA<sup>mut</sup>, HRD-полож./BRCA<sup>wt</sup> и HRD-отриц.

Таблица 1

## Выживаемость без прогрессирования (первичная)

	когорта gBRCA <sup>mut</sup>		HRD-положительные, без gBRCA		Общая, без gBRCA	
	Нирапариб N=138	Плацебо N=65	Нирапариб N=106	Плацебо N=56	Нирапариб N=234	Плацебо N=116
PFS (месяцы): медианное значение (95% CI)	21,0 (12,9, NR)	5,5 (3,8, 7,2)	12,9 (8,1, 15,9)	3,8 (3,5, 5,7)	9,3 (7,2, 11,2)	3,9 (3,7, 5,5)
p-значение	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	
Доля рисков, нирапариб: плацебо (95% CI)	0,27 (0,173, 0,410)		0,38 (0,243, 0,586)		0,45 (0,338, 0,607)	

Таблица 2

## Выживаемость без прогрессирования, группа без gBRCA

	Соматическая BRCA <sup>mut</sup> , HRD-положительные		BRCA <sup>wt</sup> , HRD-положительные		HRD-отрицательные	
	Нирапариб N=35	Плацебо N=12	Нирапариб N=71	Плацебо N=44	Нирапариб N=92	Плацебо N=42
PFS (месяцы): медианное значение (95% CI)	20,9 (9,7, NR)	11,0 (2,0, NR)	9,3 (5,8, 15,4)	3,7 (3,3, 5,6)	6,9 (5,6, 9,6)	3,8 (3,7, 5,6)
p-значисис	0,0248		0,0001		0,0226	
Доля рисков, нирапариб: плацебо (95% CI)	0,27 (0,081, 0,903)		0,38 (0,231, 0,628)		0,58 (0,361, 0,922)	

Таблица 3

## Эффект лечения с помощью нирапариба по сравнению с плацебо в популяции пациентов NOVA

Вид лечения	Медианная PFS <sup>(1)</sup> (95% CI) (месяцы)	Доля рисков (95% CI) <sup>(3)</sup> p-значение	% пациентов без прогрессирования или смерти в течение		
			6 месяцев	12 месяцев	18 месяцев
<b>Когорта gBRCA<sup>mut</sup></b>					
Нирапариб (N=138)	21,0 (12,9, NE)	0,27 (0,173, 0,410) p < 0,0001	80%	62%	50%
Плацебо (N=65)	5,5 (3,8, 7,2)		43%	16%	16%
<b>Группа HRD-полож.</b>					
Нирапариб (N=106)	12,9 (8,1, 15,9)	0,38 (0,243, 0,586) p < 0,0001	69%	51%	37%
Плацебо (N=56)	3,8 (3,5, 5,7)		35%	13%	9%
<b>Группа HRD-отриц.</b>					
Нирапариб (N=92)	6,9 (5,6, 9,6)	0,58 (0,361, 0,922) p < 0,0226	54%	27%	19%
Плацебо (N=42)	3,8 (3,7, 5,6)		31%	7%	7%
<b>Когорта без gBRCA<sup>mut</sup></b>					
Нирапариб (N=234)	9,3 (7,2, 11,2)	0,45 (0,338, 0,607) p < 0,0001	61%	41%	30%
Плацебо (N=116)	3,9 (3,7, 5,5)		36%	14%	12%

CI=доверительный интервал;

PFS=выживаемость без прогрессирования;

NR=не достигнуто;

sBRCA<sup>mut</sup>=соматическая мутация BRCA;

BRCA<sup>wt</sup>=BRCA дикого типа;

HRD=дефицит гомологичной рекомбинации.

<sup>(1)</sup> Выживаемость без прогрессирования определяется как период времени в месяцах от даты рандомизации до прогрессирования или смерти.

<sup>(2)</sup> Нирапариб: плацебо, на основании стратифицированной модели пропорциональных рисков Кокса с использованием факторов стратификации рандомизации.

<sup>(3)</sup> На основе стратифицированного логарифмического рангового критерия с использованием факторов стратификации рандомизации.

<sup>(4)</sup> Оценки по продукт-лимитному способу. Доверительные интервалы построены с использованием двойного логарифмического преобразования.

Наиболее распространенными (>10%) нежелательными явлениями степени 3/4, возникающими в

ходе лечения, среди всех пациентов, получавших лечение с помощью нирапариба, были тромбоцитопения (28,3%), анемия (24,8%) и нейтропения (11,2%). Нежелательные явления среди всех пациентов устранялись путем изменения дозы. Показатели MDS/AML в группе нирапариба (1,3%) и контрольной группе (1,2%) были сходными в популяции ИТТ. Во время лечения в рамках исследования среди пациентов не было случаев смерти.

В данном исследовании обе популяции для анализа первичной эффективности в когорте без gBRCA<sup>mut</sup> (HRD-полож. и общая) продемонстрировали значимый эффект лечения с помощью нирапариба по сравнению с плацебо (HR 0,38 по сравнению с HR 0,45 соответственно; табл. 3). Обе популяции характеризовались стабильным и длительным эффектом от лечения с помощью нирапариба, о чем свидетельствовали кривые Каплана-Мейера. Эта же стабильная длительная польза от лечения с помощью нирапариба наблюдалась во всех подгруппах эксплоративного анализа, тестируемых в рамках этой когорты.

В когорте без gBRCA<sup>mut</sup> группа HRD-полож. включала пациентов с опухолями с соматическими мутациями BRCA (HRD-полож./sBRCA<sup>mut</sup>) и пациентов, характеризовавшихся диким типом BRCA (HRD-полож./BRCA<sup>wt</sup>). Наблюдаемая польза от лечения в группе HRD-полож. была обусловлена не только эффектом в подгруппе HRD-полож./sBRCA<sup>mut</sup>. В подгруппе HRD-полож./BRCA<sup>wt</sup> также наблюдалась согласованная длительная польза от лечения с помощью нирапариба по сравнению с общей группой HRD-полож.; при этом доля рисков составляла 0,38 (фиг. 6).

Следует отметить, что HR, наблюдаемая в когорте gBRCA<sup>mut</sup> (0,27), была идентичной HR, наблюдаемой в подгруппе HRD-полож./sBRCA<sup>mut</sup>, демонстрируя согласованность эффекта лечения с помощью нирапариба в когортах и в двух независимых популяциях пациентов со сходной лежащей в основе опухоли природой (фиг. 7).

Все точечные оценки доли рисков были <1, что указывает на более длительную выживаемость без прогрессирования у пациентов, получавших нирапариб, для когорты gBRCA<sup>mut</sup> (фиг. 12A), группы HRD-положительных пациентов из когорты без gBRCA<sup>mut</sup> (фиг. 12B) и общей когорты без gBRCA<sup>mut</sup> (фиг. 12C).

Анализ подгрупп в когорте без gBRCA<sup>mut</sup>.

Как подробно указывалось ранее, когорта без gBRCA<sup>mut</sup> включает 3 группы пациентов: HRD-полож., HRD-отриц. и пациенты, у которых статус опухоли в отношении HRD не может быть определен (HRD-н. о.). Кроме того, группа HRD-полож. включает 2 дополнительные подгруппы: женщины с опухолями с соматической мутацией BRCA (sBRCA<sup>mut</sup>) и женщины с HRD-полож. опухолями из-за не связанных с BRCA дефектов пути HR (HRD-полож./BRCA<sup>wt</sup>).

В группе HRD-полож. из когорты без gBRCA<sup>mut</sup> у 47 пациентов были опухоли с sBRCA<sup>mut</sup> и у 115 - опухоли с BRCA<sup>wt</sup>. Результаты анализа PFS для этих 2 подгрупп пациентов представлены на фиг. 6 и 7.

Среди пациентов с HRD-полож./sBRCA<sup>mut</sup> медианная PFS составляла 20,9 месяцев (95% CI: 9,7, NE) в группе нирапариба по сравнению с 11,0 месяцами (95% CI: 2,0, NE) в группе плацебо (11,0 месяцев). HR составляла 0,27 (95% CI: 0,081, 0,903) (p=0,0248). (См. фиг. 7). HR, составляющая 0,27, в подгруппе sBRCA<sup>mut</sup> подтверждает HR, составляющую 0,27, наблюдаемую в когорте gBRCA<sup>mut</sup>.

У пациентов с опухолями HRD-полож./BRCA<sup>wt</sup> медианная PFS составляла 9,3 месяца (95% CI: 5,8, 15,4) в группе нирапариба по сравнению с 3,7 месяцами (95% CI: 3,3, 5,6) в группе плацебо. HR составляла 0,38 (95% CI: 0,231, 0,628) (p=0,0001), демонстрируя выраженный эффект лечения у пациентов с HRD даже при отсутствии мутаций sBRCA (см. фиг. 6).

Общая популяция в когорте без gBRCA<sup>mut</sup> также включала пациентов с опухолями, которые были HRD-отриц., и эксплоративные анализы продемонстрировали, что данная группа получила пользу от лечения с помощью нирапариба (HR 0,58). Кривые Каплана-Мейера (фиг. 4) показывают стабильный и длительный эффект нирапариба по сравнению с плацебо, хотя и с меньшей величиной. Влияние и длительность эффекта нирапариба важны для оценки пользы, выраженной в виде PFS. Например, вероятность отсутствия прогрессирования через 12 месяцев составляла 27% по сравнению с 7% в группах нирапариба и плацебо. Через 18 месяцев, по оценкам, более чем в два раза больше пациентов из группы нирапариба по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, характеризовались отсутствием прогрессировать (19% по сравнению с 7%; табл. 3). Польза для таких 20-25% пациентов с рецидивирующим раком яичников является важным неожиданным достижением в лечении рака.

Прерывание и/или снижение дозы может быть осуществлено в любое время для любой степени токсичности, которую пациент считал недопустимой. Лечение должно было быть прервано при любом негематологическом АЕ 3 или 4 степени согласно NCI CTCAE v.4.02, если исследователь считал, что явление связано с введением исследуемого лекарственного средства. Если токсичность была надлежащим образом сведена до исходного уровня или степени 1 или меньше в течение 28 дней, пациенту разрешалось возобновить лечение исследуемым лекарственным средством, но со снижением уровня дозы в соответствии с табл. 4, если профилактику не считали осуществимой. Если явление повторялось в той же или в более тяжелой степени, лечение пациента снова должно было быть прервано; после устранения явления требовалось дополнительное снижение дозы; для любого пациента разрешалось проводить не более 2 снижений дозы.

Таблица 4

## Снижения дозы для негематологических видов токсичности

Явление <sup>(1)</sup>	Доза <sup>(2)</sup>
Начальная доза	300 мг QD
Первое снижение дозы для связанных с лечением SAE/AE 3 или 4 степени в соответствии с NCI-CTCAE, где профилактика не считается осуществимой	200 мг QD
Второе снижение дозы для связанных с лечением SAE/AE 3 или 4 степени в соответствии с NCI-CTCAE, где профилактика не считается осуществимой	100 мг QD
Продолжающиеся $\geq 28$ дней связанные с лечением SAE/AE 3 или 4 степени в соответствии с NCI-CTCAE	Прекращение приема исследуемого лекарственного средства

Сокращения:

AE=нежелательное явление;

NCI-CTCAE=общая терминология критериев нежелательных явлений Национального института рака;

QD=один раз в сутки;

SAE=серьезное нежелательное явление.

<sup>(1)</sup> Прерывание и/или снижение дозы может быть осуществлено в любое время для любой степени токсичности, которую пациент считал недопустимой.

<sup>(2)</sup> Доза не должна быть снижена до значения ниже 100 мг QD.

Если токсичность, требующая прерывания дозы, не устранена полностью или до степени 1 или ниже в соответствии с NCI CTCAE в течение максимального 28-дневного периода прерывания дозы, и/или для пациента уже провели максимально допустимое сокращение 2 доз (до минимальной дозы 100 мг QD), пациент должен был окончательно прекратить лечение исследуемым лекарственным средством.

В ходе исследования не было зарегистрировано случаев летального исхода от лечения. Большинство пациентов в обеих группах лечения испытывали по меньшей мере 1 TEAE, включая всех пациентов, получавших нирапариб, и 96% пациентов, получавших плацебо. Высокий показатель TEAE в группе плацебо указывает на остаточные эффекты предшествующей химиотерапии и влияние основной причины рака яичника у пациента.

В целом, частота связанных с лечением TEAE составляла 98% в группе нирапариба и 71% в группе плацебо; высокий показатель связанных с лечением TEAE у пациентов, получавших плацебо, показывает трудности объяснения явлений, связанных с исследуемым лечением, и подтверждает важность включения группы плацебо в оценку безопасности в данной популяции.

У пациентов, получавших нирапариб, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, частота возникновения TEAE была следующей: TEAE, степень >3 с соответствии с CTCAE, 74% по сравнению с 23%; SAE, 30% по сравнению с 15%; TEAE, приводящие к прерыванию лечения, 69% по сравнению с 5%; TEAE, приводящие к снижению дозы, 67% по сравнению с 15% и TEAE, приводящие к прекращению лечения, 15% по сравнению с 2%. Наиболее часто сообщаемые TEAE в группе нирапариба согласовывались с известным профилем безопасности нирапариба и других ингибиторов PARP. Большинство распространенных TEAE сообщались с большей частотой в группе нирапариба, чем в группе плацебо, за исключением связанных с болезнью симптомов, включая боль в животе и вздутие, и других связанных с болью симптомов, включая боль в спине, артралгию и миалгию.

Хотя TEAE 3 или 4 степени были частыми, изменение дозы было эффективным в снижении частоты данных явлений в ходе периода лечения. Частота возникновения тромбоцитопении с течением времени иллюстрирует эффективность изменений дозы. На фиг. 8 показано среднее количество тромбоцитов с течением времени для общей популяции, получавшей лечение с помощью нирапариба. Поскольку данные о количестве тромбоцитов собирали еженедельно в ходе первого цикла, первые четыре временные точки включают C1D1, C1D8, C1D15 и C1D21. Последующие временные точки представляли собой день 1 всех оставшихся циклов. Среднее количество тромбоцитов значительно снижалось ко дню 15; однако после этой временной точки количество тромбоцитов продолжало увеличиваться и к циклу 4 обычно

возвращалось к исходному уровню.

Важно отметить, что эффективность не уменьшалась у пациентов, дозу которых скорректировали до более низкого уровня. Чтобы оценить возможное влияние снижения дозы на эффективность лечения с помощью нирапариба, проводили анализы PFS на основании последней назначенной дозы для каждого пациента и дозы, которую они получали в течение наиболее продолжительного периода времени. Следует отметить, что в эти анализы включали только пациентов, которые получили по меньшей мере 1 дозу нирапариба. Результаты анализов КМ по дозе нирапариба с учетом наиболее продолжительного периода времени представлены на фиг. 9.

Наиболее распространенная доза, вводимая в течение наиболее продолжительного периода времени, составляла 200 мг как в когорте gBRCA<sup>mut</sup> (74 из 136, 54%), так и в когорте без gBRCA<sup>mut</sup> (107 из 231, 46%); 300 мг представляла собой дозу, вводимую в течение наиболее продолжительного периода времени у 25 (18%) и 73 (32%) пациентов в когортах gBRCA<sup>mut</sup> и без gBRCA<sup>mut</sup> соответственно, и 100 мг представляла собой дозу, вводимую в течение наиболее продолжительного периода времени у 37 (27%) и 51 (22%) пациентов соответственно.

На фиг. 9 и 10 представлены графики КМ для PFS по дозе нирапариба, вводимой в течение наиболее продолжительного периода времени, для когорт gBRCA<sup>mut</sup> и без gBRCA<sup>mut</sup> соответственно; как показано, PFS при всех 3 дозах была согласованной с общей популяцией, что указывает на то, что пациенты, которым требовалось снижение дозы, не характеризовались снижением эффективности по сравнению с пациентами, которые оставались на начальной дозе 300 мг.

Анализ вторичных конечных точек эффективности нирапариба.

Вторичные конечные точки эффективности включают период времени до первого последующего лечения (TFST), период времени до второго последующего лечения (TSST), выживаемость без прогрессирования 2 (PFS2), интервал между курсами химиотерапии (CFI) и общую выживаемость (OS). Нирапариб обладал большей эффективностью, чем плацебо, по большинству вторичных конечных точек эффективности, которые оценивались (фиг. 11). Вторичные конечные точки, такие как PFS2, OS и CFI, анализировали с использованием стратифицированного логарифмического рангового критерия. Стратифицированные модели пропорциональных рисков Кокса использовали для оценки HR лечения и его 95% CI. Поддерживающее лечение с помощью нирапариба значительно улучшало как интервал между курсами химиотерапии, так и период времени до первого последующего лечения пациентов в обеих когортах; пациенты, получавшие плацебо, нуждались в начале последующего лечения раньше, чем пациенты, получавшие нирапариб, вне зависимости от их статуса биомаркера (фиг. 11, 13 и 14). Выживаемость без прогрессирования 2 была значительно выше у пациентов, получавших нирапариб, для обеих когорт. Для пациентов из когорты gBRCA<sup>mut</sup> выживаемость без прогрессирования 2 составляла 25,8 месяцев в группе нирапариба по сравнению с 19,5 месяцами в группе плацебо (доля рисков 0,48; 95% CI от 0,280 до 0,821; P=0,0062). В общей когорте без gBRCA<sup>mut</sup> медианная PFS 2 составляла 18,64 месяца для нирапариба по сравнению с 15 месяцами для плацебо; доля рисков 0,649; 95% CI 0,494, 0,964; P=0,0293). Период времени до второго последующего лечения также представлял собой вторичную конечную точку, однако на момент окончания сбора данных слишком мало пациентов получили второе лечение, чтобы выполнить этот анализ (34/138 из группы нирапариба и 26/65 из группы плацебо в когорте gBRCA<sup>mut</sup> и 90/234 из группы нирапариба и 53/116 из группы плацебо в когорте без gBRCA<sup>mut</sup>).

В совокупном анализе изучали объединенную исследуемую популяцию (объединены 2 когорты gBRCA<sup>mut</sup> и без gBRCA<sup>mut</sup>) в отношении эффективности следующей линии лечения. PFS2-PFS1 была сходной у пациентов, получавших нирапариб и плацебо (см. фиг. 15).

Краткое описание анализа вторичных конечных точек эффективности в когортах gBRCA<sup>mut</sup>, без gBRCA<sup>mut</sup> и объединенной когорте пациентов представлено в табл. 5 ниже. "HR" обозначает долю рисков, а "95% CI" означает 95% доверительный интервал.

Таблица 5

Анализ вторичных конечных точек эффективности - PFS2, период времени до последующего лечения и общая выживаемость в когортах gBRCA<sup>mut</sup>, без gBRCA<sup>mut</sup> и объединенной когорте пациентов

<b>PFS2 (ранние данные, &lt;50% явлений)</b>	
-	<b>gBRCAmut: HR 0,48</b> (95% CI: 0,280, 0,821)
-	<b>без gBRCAmut: HR 0,69</b> (95% CI: 0,494, 0,964)
<b>Период времени до второго последующего лечения (ранние данные, &lt;40% явлений)</b>	
-	<b>gBRCAmut: HR 0,48</b> (95% CI: 0,272, 0,851)

– без <i>gBRCAmut</i> : HR 0,74 (95% CI: 0,519, 1,066)
<b>Общая выживаемость</b> (ранние данные, 80% пациентов цензурированы)
<20% летальных исходов у пациентов в любой группе лечения
– Объединенные когорты: HR 0,73 (95% CI: 0,480, 1,125)

Вторичные конечные точки, в том числе CFI, TFST, TSST и PFS2, продемонстрировали стойкий эффект лечения в пользу группы лечения с помощью нирапариба как в когорте *gBRCA<sup>mut</sup>*, так и в когорте без *gBRCA<sup>mut</sup>*. Кроме того, никакого отрицательного влияния лечения нирапарибом на OS не наблюдалось.

У пациентов, получавших нирапариб, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, частота возникновения TEAE была следующей: MDS/AML имели место у 1,4% (5 из 367) пациентов, получавших нирапариб, и у 1,1% (2 из 179) пациентов, получавших плацебо. Ни у одного пациента не наблюдалось явление кровотечения 3 или 4 степени, хотя у 1 пациента наблюдалось точечное кровоизлияние 3 степени и гематома одновременно с панцитопенией. Явлений 5 степени не наблюдали. Связанные с лечением гематологические TEAE степени  $\geq 3$  были контролируемы посредством индивидуализации дозы.

Анализ подгрупп на основании ответа на последнюю химиотерапию с применением средств на основе платины.

Статус устойчивости к средствам на основе платины оценивали у пациентов, получавших лечение с помощью плацебо. Статус устойчивости к средствам на основе платины определяли как продолжительность ответа на лечение средствами на основе платины <6 месяцев от самого последнего (окончательно) режима лечения средствами на основе платины. Оцененную вероятность прогрессирования заболевания у пациентов через 6 месяцев после введения последней дозы в рамках их самой последней терапии с применением средств на основе платины рассчитывали с использованием методологии Каплана-Мейера. 181 пациента рандомизировали в группу плацебо (65 *gBRCA<sup>mut</sup>* и 116 без *gBRCA<sup>mut</sup>*). Оценки уровня устойчивости к средствам на основе платины для групп *gBRCA<sup>mut</sup>*, без *gBRCA<sup>mut</sup>* и объединенных когорт составляли 42, 53 и 49% соответственно, см. фиг. 16. Таким образом, примерно у половины пациентов в исследовании развилась устойчивость к средствам на основе платины в рамках их последней линии химиотерапии. Для каждой из когорт также оценивали прогрессирование заболевания через 12 месяцев. Краткое описание прогрессировать заболевания в течение 6 и 12 месяцев показано в табл. 6.

Таблица 6

Оцененная доля пациентов, получавших плацебо, с PD <6 или <12 месяцев после введения их последней дозы в рамках терапии с применением средств на основе платины

Исход	<i>gBRCAmut</i> (n=65)	Без <i>gBRCAmut</i> (n=116)	Объединенные когорты (n=181)
PD <6 месяцев	42%	53%	49%
PD <12 месяцев	82%	78%	79%

*gBRCAmut* = герминальная мутация гена предрасположенности к раку молочной железы; PD = прогрессирование заболевания.

Пациентов стратифицировали на основании их ответа на их самое последнее лечение с применением средств на основе платины (CR или PR). 49% Пациентов из когорты *gBRCA<sup>mut</sup>* (нирапариб: 67/138; плацебо: 32/65) и ~49% пациентов из когорты без *gBRCA<sup>mut</sup>* (нирапариб: 117/234 [50%]; плацебо: 56/116 [48%]) включали в испытание NOVA с PR после их самой последней химиотерапии с применением средств на основе платины. На момент расслепления исследования у 30 (45%) пациентов из группы нирапариба и 23 (72%) пациентов из группы плацебо в когорте *gBRCA<sup>mut</sup>* и у 65 (56%) пациентов из группы нирапариба и 45 (80%) пациентов из группы плацебо в когорте без *gBRCA<sup>mut</sup>* наблюдались явления PFS. Доли рисков PFS (95% CI) составляли 0,24 (0,131-0,441) в когорте *gBRCA<sup>mut</sup>* и 0,35 (0,230-0,532) в когорте без *gBRCA<sup>mut</sup>* для пациентов, у которых наблюдался PR на их самый последний режим лечения с применением средств на основе платины. Ответ у субъектов, которые характеризовались частичным ответом на их самое последнее химиотерапевтическое лечение с применением средств на основе платины, выгодно отличается от общих результатов исследования NOVA, описанных выше.

Пациентов, получавших лечение с помощью плацебо, дополнительно стратифицировали на основании их ответа на последние два лечения с применением средств на основе платины. Характеристики этих пациентов, получавших лечение с помощью плацебо, показаны в табл. 7. В когорте без *gBRCAmut* у

большой доли пациентов с PD <6 месяцев (устойчивые к средствам на основе платины) наблюдали PR как после предпоследней, так и после последней химиотерапии с применением средств на основе платины по сравнению с пациентами с PD ≥6 месяцев (чувствительные к средствам на основе платины) (39,7% по сравнению с 14,6% для предпоследнего, и 65,5% по сравнению с 22,9% для последнего).

Таблица 7

Характеристики пациентов, получавших лечение с помощью плацебо, на исходном уровне

Параметр	gBRCAmut		без gBRCAmut	
Возраст, медианное значение (мин., макс.)	61,0 (42, 73)	58,0 (38, 73)	63,5 (41, 79)	59,0 (38, 82)
Период времени от завершения последней терапии с применением средств на основе платины до рандомизации, медианное значение (мин., макс.), дни	38,5 (21, 60)	40 (11, 68)	42 (22, 63)	41,5 (20, 64)
Период времени до PD после введения предпоследней дозы средства на основе платины, n (%)				
от 6 до <12 месяцев	12 (50,0)	10 (32,3)	29 (50,0)	10 (20,8)
≥12 месяцев	12 (50,0)	21 (67,7)	29 (50,0)	38 (79,2)
Наилучший ответ на предпоследнюю терапию с применением средств на основе платины <sup>a</sup>				
CR	19 (79,2)	22 (71,0)	35 (60,3)	40 (83,3)
PR	5 (20,8)	9 (29,0)	23 (39,7)	7 (14,6)
Наилучший ответ на последнюю терапию с применением средств на основе платины				
CR	11 (45,8)	19 (61,3)	20 (34,5)	37 (77,1)
PR	13 (54,2)	12 (38,7)	38 (65,5)	11 (22,9)
<sup>a</sup> У одного пациента не было доступной информации касательно последней химиотерапии с применением средств на основе платины. CR = полный ответ; gBRCAmut = герминальная мутация гена предрасположенности к раку молочной железы; PD = прогрессирование заболевания; PR = частичный ответ				

<sup>a</sup> У одного пациента не было доступной информации касательно последней химиотерапии с применением средств на основе платины.

CR=полный ответ;

gBRCAmut=герминальная мутация гена предрасположенности к раку молочной железы;

PD=прогрессирование заболевания;

PR=частичный ответ.

Пациентов, получавших лечение с помощью плацебо, также стратифицировали по числу полученных линий предшествующего лечения (2 по сравнению с 3 или больше), и результаты показаны на фиг. 17. Пациенты с PD<6 месяцев после их последней химиотерапии получали больше предшествующих линий терапии с применением средств на основе платины (фиг. 17, панели А и В) и больше линий общей химиотерапии (фиг. 17, панели С и D), чем пациенты с PD≥6 месяцев после их самой последней химиотерапии с применением средств на основе платины.

Сообщаемые пациентами исходы.

Сообщаемые пациентами исходы оценивали с использованием функциональной оценки терапии рака - индекса выраженности симптомов рака яичника (FOSI) и индекса полезности для здоровья (HUI) EQ-5D-5L. Результаты опросов касательно сообщаемых пациентами исходов (PRO) собирали во время скринингового визита, каждого второго цикла до 14-го цикла и после прогрессирования. Была построена модель кривой роста со смешанными эффектами для моделирования взаимосвязи между лечением и показателем PRO для каждого параметра. Доли респондеров оценивали с использованием пороговых значений минимально значимого различия и изменения от исходных значений. Взаимосвязь между состоянием здоровья и сообщаемыми пациентами исходами оценивали с помощью перекрестного анализа скорректированных оценок EQ-5D-5L индекса полезности для здоровья (HUI). Степени комплаентности были высокими и сходными между двумя группами лечения: нирапариб: коэффициент завершения FOSI варьировался от 75,0 до 97,1% и плацебо: коэффициент завершения FOSI варьировался от 77,6 до 97,4%. Значения PRO были сходными для нирапариба и плацебо на протяжении всего исследования в обеих когортах gBRCA<sup>mut</sup>, без gBRCA<sup>mut</sup>. См. фиг. 18. Никакого значимого различия в средних показателях PRO не наблюдалось между группами нирапариба и плацебо в обеих когортах. Анализ долей респондеров также не продемонстрировал каких-либо значимых различий, за исключением когорты без gBRCA<sup>mut</sup> в цикле 2. Скорректированные оценки HUI были сходными в обеих группах на исходном уровне, но средние скорректированные оценки HUI перед прогрессированием имели тенденцию к повышению в группе нирапариба (0,812 по сравнению с 0,803 в когорте gBRCA<sup>mut</sup>; 0,845 по сравнению с 0,828 в когор-

те без gBRCA<sup>mut</sup>. Виды гематологической токсичности не оказывали неблагоприятного влияния на общую полезность для здоровья у пациентов. Эти данные подтверждают, что пациенты с рецидивирующим раком яичника, получавшие лечение с помощью нирапариба после полного или частичного ответа на химиотерапию с применением средств на основе платины, могут поддерживать качество своей жизни в то время, как получают лечение с помощью нирапариба (например, в то время, как получают поддерживающую терапию нирапарибом).

Выводы.

Данное исследование представляет собой первый случай, когда ингибитор PARP продемонстрировал определенную активность в популяции пациентов, которую можно лучше всего определить по их чувствительности к средствам на основе платины. Эти данные служат доказательством расширения применения ингибитора PARP за пределы лечения видов рака с мутацией BRCA и показывают эффективность нирапариба при видах рака яичника как HRD-положительных, так и без gBRCA, в том числе при HRD-отрицательных видах раке яичника. Доза нирапариба один раз в сутки значимо увеличивала период времени выживания без прогрессировать у пациентов во всех трех популяциях для оценки первичной эффективности: когорте gBRCAmut, проспективно определенной подгруппе пациентов с HRD-положительными опухолями в когорте без gBRCAmut и общей когорте без gBRCAmut. Эффект лечения с помощью нирапариба, как показано на кривых Каплана-Мейера, был клинически значимым, согласованным и длительным во всех трех популяциях для анализа первичной эффективности. Кроме того, вторичные конечные точки, представляющие собой интервал между курсами химиотерапии, период времени до первой последующей терапии и выживаемость без прогрессировать 2, были статистически значимыми и клинически значимыми для группы лечения нирапарибом в обеих когортах. Важно отметить, что сообщаемые пациентами исходы показали результат поддерживающей терапии нирапарибом, который был по меньшей мере таким же хорошим, как и плацебо. В совокупности эти данные полностью поддерживают применение нирапариба в этой популяции пациентов, которые в противном случае могли бы вообще не получать никакого лечения.

Эксплоративные анализы и полученные кривые Каплана-Мейера показывают, что лечение с помощью нирапариба обеспечивает согласованную и длительную пользу для пациентов по сравнению с плацебо во всех подгруппах эксплоративного анализа, вне зависимости от статуса биомаркера, что согласуется с наблюдениями, сделанными для популяций для анализа первичной эффективности.

Хотя в разных популяциях биомаркеров наблюдаются различия в ответе на нирапариб, у пациентов, у которых отсутствовала мутация BRCA и имелись опухоли, у которых отсутствовал дефицит гомологичной рекомбинации (HRD-отрицательные), значительно улучшалась выживаемость без прогрессировать.

Показатели вторичных конечных точек улучшались при использовании нирапариба, о чем свидетельствуют значительно продленные PFS2, CFI и TFST. Более того, нирапариб не оказывал влияния на эффективность следующей линии терапии, что свидетельствует о длительной клинической пользе. Нирапариб значительно улучшал исход у пациентов с рецидивирующим раком яичника после частичного или полного ответа на режим химиотерапии с применением средств на основе платины, вне зависимости от мутации BRCA или статуса HRD.

Профиль побочных эффектов нирапариба был контролируемым и приемлемым для длительного введения доз после ответа на химиотерапию с применением средств на основе платины. Доза 300 мг является подходящей для большинства пациентов и приемлемой, учитывая угрожающий жизни характер заболевания; эта доза может быть адаптирована для отдельных пациентов при необходимости, что значительно снижает необходимость прекращения приема лекарственного средства из-за побочных эффектов. В целом случаев летального исхода во время лечения не наблюдали, и ~85% пациентов продолжали принимать нирапариб на протяжении всего исследования, что также указывает на то, что побочные эффекты были приемлемыми и переносимыми. Нежелательные явления можно в установленном порядке контролировать с помощью стандартных оценок гематологических лабораторных показателей, что является стандартным для пациентов, получающих виды противораковой терапии. Частота миелодиспластического синдрома и/или острого миелоидного лейкоза была очень низкой (1%), при этом показатели были сходными в группах лечения с помощью нирапариба и плацебо.

Нирапариб представляет собой средство лечения, принимаемое перорально один раз в сутки, которое продлевает эффект химиотерапии с применением средств на основе платины за счет существенного улучшения выживаемости без прогрессировать, без снижения качества жизни, отсрочивая необходимость дополнительной химиотерапии с применением средств на основе платины с сопутствующей кумулятивной токсичностью у пациентов с рецидивирующим раком яичника, вне зависимости от их статуса биомаркера. Лечение с помощью нирапариба обеспечивало значительную эффективность у широкой популяции пациентов, что в настоящее время расширяет преимущества ингибиторов PARP для пациентов с BRCA-отрицательным раком яичника, у которых имеется чувствительный к средствам на основе платины рецидивирующий рак яичника после ответа на химиотерапию с применением средств на основе платины.

Пример 2. Влияния пищи для нирапариба.

В 14-дневном открытом перекрестном дополнительном исследовании с 2 видами лечения оценивали влияние пищи с высоким содержанием жиров на воздействие нирапариба (однократной дозы).

Пациентов с раком яичника, независимо от чувствительности к средствам на основе платины и тяжести заболевания, рандомизировали либо в группу А, либо в группу В, при этом в каждую группу включали по 6 пациентов. В группе А пациенты голодали (ничего не ели и не пили, кроме воды) в течение по меньшей мере 10 ч перед тем, как получить однократную дозу 300 мг нирапариба; пациенты продолжали голодать в течение по меньшей мере 2 ч после приема дозы. В группе В пациенты голодали в течение по меньшей мере 10 ч, прежде чем употреблять пищу с высоким содержанием жира. В течение 5 мин после окончания приема пищи перорально вводили однократную дозу, составляющую 300 мг нирапариба, и пациенты продолжали голодать в течение по меньшей мере 4 ч. После 7-дневной оценки РК и периода отмывки все пациенты получали свою вторую однократную дозу нирапариба в день 8 при противоположных (голодание по сравнению с приемом пищи с высоким содержанием жира) обстоятельствах: предыдущие 6 пациентов в группе А получали свою однократную дозу нирапариба после приема пищи с высоким содержанием жиров, а пациенты в группе В получали свою вторую однократную дозу нирапариба в условиях голодания. После завершения 14-дневного дополнительного исследования влияния пищи пациенты начинали получать ежесуточные дозы нирапариба по 300 мг QD в цикл 1/день 1, примерно через 2 недели после начала исследования.

Таким образом, после описания нескольких аспектов настоящего изобретения, должно быть понятно, что различные изменения, модификации и улучшения будут очевидны для специалистов в данной области техники. Подразумевается, что такие изменения, модификации и улучшения являются частью данного раскрытия, и подразумевается, что они находятся в пределах сущности и объема настоящего изобретения. Соответственно вышеприведенное описание и фигуры приведены только в качестве примера, а настоящее изобретение подробно описано в следующей формуле изобретения.

Пример 3. Гены репарации ДНК.

В табл. 8 представлен перечень генов репарации ДНК.

Таблица 8

Название гена	Обозначение гена
фактор репликации С (активатор 1) 2, 40 кДа	RFC2
ген белка 6 репарации после рентгеновского излучения, комплементирующий дефектную репарацию в клетках китайского хомячка (аутоантиген Ku, 70 кДа)	XRCC6
полимераза (ДНК-направленная), дельта 2, регуляторная субъединица, 50 кДа	POLD2
ядерный антиген пролиферирующих клеток	PCNA
репликативный белок А1, 70 кДа	RPA1
репликативный белок А1, 70 кДа	RPA1
репликативный белок А2, 32 кДа	RPA2
кросс-комплементирующий ген эксцизионной репарации, связанный с дефектом репарации у грызунов, группа комплементации 3 (группа комплементации В пигментной ксеродермы)	ERCC3
урацил-ДНК-гликолаза	UNG
кросс-комплементирующий ген эксцизионной репарации, связанный с дефектом репарации у грызунов, группа комплементации 5 (группа комплементации G пигментной ксеродермы (синдром Коккейна))	ERCC5
mutL гомолог 1, рак толстой кишки, неполовозный тип 2 (E. coli)	MLH1

лигаза I, ДНК, АТФ-зависимая	LIG1
нибрин	NBN
нибрин	NBN
нибрин	NBN
mutS гомолог 6 (E. coli)	MSH6
полимераза (ДНК-направленная), дельта 4	POLD4
фактор репликации C (активатор 1) 5, 36,5 кДа	RFC5
фактор репликации C (активатор 1) 5, 36,5 кДа	RFC5
специфический в отношении повреждения ДНК-связывающий белок 2, 48 кДа /// LIM гомеобокс 3	DDB2 /// LHX3
полимераза (ДНК-направленная), дельта 1, каталитическая субъединица, 125 кДа	POLD1
группа комплементации G анемии Фанкони	FANCG
полимераза (ДНК-направленная), бета	POLB
ген белка 1 репарации после рентгеновского излучения, комплементирующий дефектную репарацию в клетках китайского хомячка	XRCC1
N-метилпурин-ДНК-гликозилаза	MPG
фактор репликации C (активатор 1) 2, 40 кДа	RFC2
кросс-комплементирующий ген эксцизионной репарации, связанный с дефектом репарации у грызунов, группа комплементации 1 (в том числе перекрывающиеся антисмысловые последовательности)	ERCC1
кросс-комплементирующий ген эксцизионной репарации, связанный с дефектом репарации у грызунов, группа комплементации 1 (в том числе перекрывающиеся антисмысловые последовательности)	ERCC1
тимин-ДНК-гликозилаза	TDG
тимин-ДНК-гликозилаза	TDG
группа комплементации A анемии Фанкони /// группа комплементации A анемии Фанкони	FANCA
фактор репликации C (активатор 1) 4, 37 кДа	RFC4

фактор репликации C (активатор 1) 3, 38 кДа	RFC3
фактор репликации C (активатор 1) 3, 38 кДа	RFC3
АРЕХ нуклеаза (апуриновая/апиримидиновая эндонуклеаза) 2	APEX2
RAD1 гомолог ( <i>S. pombe</i> )	RAD1
RAD1 гомолог ( <i>S. pombe</i> )	RAD1
ген белка 1, ассоциированного с ранним проявлением рака молочной железы	BRCA1
экзонуклеаза 1	EXO1
специфическая в отношении флэп-структуры эндонуклеаза 1	FEN1
специфическая в отношении флэп-структуры эндонуклеаза 1	FEN1
mutL гомолог 3 ( <i>E. coli</i> )	MLH3
О-6-метилгуанин-ДНК-метилтрансфераза	MGMT
RAD51 гомолог (RecA гомолог, <i>E. coli</i> ) ( <i>S. cerevisiae</i> )	RAD51
RAD51 гомолог (RecA гомолог, <i>E. coli</i> ) ( <i>S. cerevisiae</i> )	RAD51
ген белка 4 репарации после рентгеновского излучения, комплементирующий дефектную репарацию в клетках китайского хомячка	XRCC4
ген белка 4 репарации после рентгеновского излучения, комплементирующий дефектную репарацию в клетках китайского хомячка	XRCC4
RecQ-подобная (ДНК-геликаза Q1-подобная)	RECQL
кросс-комплементирующий ген эксцизионной репарации, связанный с дефектом репарации у грызунов, группа комплементации 8	ERCC8
группа комплементации C анемии Фанкони	FANCC
8-оксогуанин-ДНК-гликозилаза	OGG1
гомолог А белка 11 мейотической рекомбинации MRE11 ( <i>S. cerevisiae</i> )	MRE11A
RAD52 гомолог ( <i>S. cerevisiae</i> )	RAD52
Синдром Вернера	WRN

группа комплементации А пигментной ксеродермы	XPA
Синдром Блума	BLM
8-оксогуанин-ДНК-гликозилаза	OGG1
mutS гомолог 3 ( <i>E. coli</i> )	MSH3
полимераза (ДНК-направленная), эпсилон 2, (субъединица p59)	POLE2
RAD51 гомолог С ( <i>S. cerevisiae</i> )	RAD51C
лигаза IV, ДНК, АТФ-зависимая	LIG4
кросс-комплементирующий ген эксцизионной репарации, связанный с дефектом репарации у грызунов, группа комплементации б	ERCC6
лигаза III, ДНК, АТФ-зависимая	LIG3
RAD17 гомолог ( <i>S. pombe</i> )	RAD17
ген белка 2 репарации после рентгеновского излучения, комплементирующий дефектную репарацию в клетках китайского хомячка	XRCC2
mutY гомолог ( <i>E. coli</i> )	MUTYH
фактор репликации С (активатор 1) 1, 145 кДа /// фактор репликации С (активатор 1) 1, 145 кДа	RFC1
фактор репликации С (активатор 1) 1, 145 кДа	RFC1
ген белка 2, ассоциированного с ранним проявлением рака молочной железы	BRCA2
RAD50 гомолог ( <i>S. cerevisiae</i> )	RAD50
специфический в отношении повреждения ДНК-связывающий белок 1, 127 кДа	DDB1
ген белка 5 репарации после рентгеновского излучения, комплементирующий дефектную репарацию в клетках китайского хомячка (восстановление двунитевого разрыва, аутоантиген Кс, 80 кДа)	XRCC5
ген белка 5 репарации после рентгеновского излучения, комплементирующий дефектную репарацию в клетках китайского хомячка (восстановление двунитевого разрыва, аутоантиген Кс, 80 кДа)	XRCC5
представитель 1 семейства поли(ADP- рибозо)полимераз	PARP1

полимераза (ДНК-направленная), эпсилон 3, (субъединица p17)	POLE3
фактор репликации C (активатор 1) 1, 145 кДа	RFC1
RAD50 гомолог ( <i>S. cerevisiae</i> )	RAD50
группа комплементации C пигментной ксеродермы	XPC
mutS гомолог 2, рак толстой кишки, неполипозный тип 1 ( <i>E. coli</i> )	MSH2
репликативный белок A3, 14 кДа	RPA3
метил-CpG-связывающий домен белка 4	MBD4
метил-CpG-связывающий домен белка 4	MBD4
подобный nth-эндонуклеазе III белок 1 ( <i>E. coli</i> )	NTHL1
белок 2, обеспечивающий повышение частоты постмейотической сегрегации PMS2 ( <i>S. cerevisiae</i> ) /// подобный C- концевому PMS2	PMS2 /// PMS2CL
RAD51 гомолог C ( <i>S. cerevisiae</i> )	RAD51C
урацил-ДНК-гликозилаза 2	UNG2
APEX нуклеаза (мультифункциональный фермент репарации ДНК) 1	APEX1
кросс-комплементирующий ген эксцизионной репарации, связанный с дефектом репарации у грызунов, группа комплементации 4	ERCC4
RAD1 гомолог ( <i>S. pombe</i> )	RAD1
RecQ-подобный белок 5	RECQL5
mutS гомолог 5 ( <i>E. coli</i> )	MSH5
RecQ-подобная (ДНК-геликаза Q1- подобная)	RECQL
RAD52 гомолог ( <i>S. cerevisiae</i> )	RAD52
ген белка 4 репарации после рентгеновского излучения, комплементирующий дефектную репарацию в клетках китайского хомячка	XRCC4
ген белка 4 репарации после рентгеновского излучения, комплементирующий дефектную репарацию в клетках китайского хомячка	XRCC4
RAD17 гомолог ( <i>S. pombe</i> )	RAD17
mutS гомолог 3 ( <i>E. coli</i> )	MSH3
гомолог A белка 11 мейотической рекомбинации MRE11 ( <i>S. cerevisiae</i> )	MRE11A

mutS гомолог 6 ( <i>E. coli</i> )	MSH6
mutS гомолог 6 ( <i>E. coli</i> )	MSH6
RecQ-подобный белок 5	RECQL5
ген белка 1, ассоциированного с ранним проявлением рака молочной железы	BRCA1
RAD52 гомолог ( <i>S. cerevisiae</i> )	RAD52
полимераза (ДНК-направленная), дельта 3, аксессуарная субъединица	POLD3
mutS гомолог 5 ( <i>E. coli</i> )	MSH5
кросс-комплементирующий ген эксцизионной репарации, связанный с дефектом репарации у грызунов, группа комплементации 2 (D пигментной ксеродермы)	ERCC2
RecQ-подобный белок 4	RECQL4
белок 1, обеспечивающий повышение частоты постмейотической сегрегации PMS1 ( <i>S. cerevisiae</i> )	PMS1
гомолог 276 белка с «цинковыми пальцами» (мышинный)	ZFP276
метил-СрG-связывающий домен белка 4	MBD4
метил-СрG-связывающий домен белка 4	MBD4
mutL гомолог 3 ( <i>E. coli</i> )	MLH3
группа комплементации А анемии Фанкони	FANCA
полимераза (ДНК-направленная), эpsilon	POLE
ген белка 3 репарации после рентгеновского излучения, комплементирующий дефектную репарацию в клетках китайского хомячка	XRCC3
mutL гомолог 3 ( <i>E. coli</i> )	MLH3
нибрин	NBN
монофункциональная урацил-ДНК-гликозилаза, селективная в отношении одонитевых ДНК	SMUG1
группа комплементации F анемии Фанкони	FANCF
подобный nei-эндонуклеазе III белок 1 ( <i>E. coli</i> )	NEIL1
группа комплементации E анемии Фанкони	FANCE
mutS гомолог 5 ( <i>E. coli</i> )	MSH5
RecQ-подобный белок 5	RECQL5

#### Литературные источники

du Bois, A, Floquet A, Kim JW, Rau J, Del Campo JM, Friedlander M, Pignata S, Fujiwara K, Vergote I, Colombo, N, Mirza MR, Monk BJ, Wimberger P, Ray-Coquard I, Zang R, Padilla ID, Baumann KH, Kim JH, and Harter P. Randomized, double-blind, phase III trial of pazopanib versus placebo in women who have not progressed after first-line chemotherapy for advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer (AEOC): Results of an international Intergroup trial (AGO-OVAR16).

Pfisterer, J., M. Plante, I. Vergote, A. du Bois, H. Hirte, A. J. Lacave, U. Wagner, A. Stahle, G. Stuart, R. Kimmig, S. Olbricht, T. Le, J. Emerich, W. Kuhn, J. Bentley, C. Jackisch, H. J. Luck, J. Rochon, A. H. Zimmermann, E. Eisenhauer, O. Ago, C. T. G. Ncis and G. C. G. Eortc (2006). «Gemcitabine plus carboplatin compared with carboplatin in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: an intergroup trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG, and the EORTC GCG.» *J Clin Oncol* 24(29): 4699—4707.

TCGA (2011). «Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma.» *Nature* 474: 609—615.

#### Эквиваленты

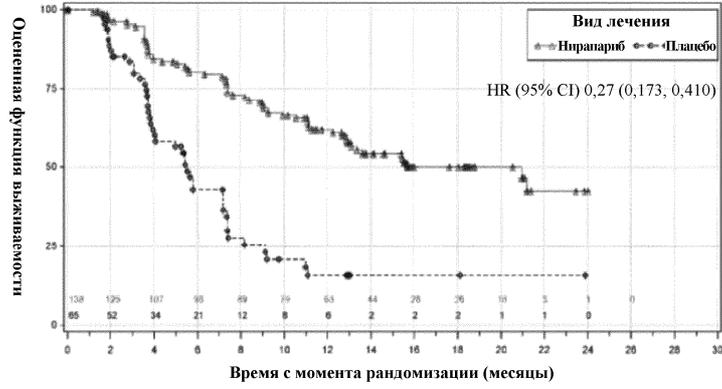
Как используется в данном документе, формы единственного числа в описании и в формуле изо-

брения, если четко не указано обратное, следует понимать как включающие ссылки на множественное число. Формула изобретения или описание, в которых содержится "или" между одним или несколькими представителями группы, считаются удовлетворенными, если один, более одного или все представители группы присутствуют в указанном продукте или способе, используются в нем или иным образом имеют отношение к нему, если не указано противоположное или иное не очевидно из контекста. Настоящее изобретение включает варианты осуществления, в которых ровно один представитель группы присутствует в указанных продукте или способе, используется в них или иным образом имеет отношение к ним. Настоящее изобретение также включает варианты осуществления, в которых более одного или все представители группы присутствуют в указанных продукте или способе, используются в них или иным образом имеют отношение к ним. Кроме того, следует понимать, что настоящее изобретение охватывает все вариации, комбинации и сочетания, в которых одно или более ограничений, элементов, условий, описательных терминов и т.д. из одного или более перечисленных пунктов формулы изобретения вводятся в другой пункт формулы изобретения, зависимый от того же независимого пункта формулы изобретения (или любого другого пункта формулы изобретения, в зависимости от того, что применимо), если не указано иное или если специалисту в данной области техники не будет очевидно, что будет возникать противоречие или несоответствие. Если элементы представлены в виде перечней (например, в виде группы Маркуша или в сходном формате), следует понимать, что также раскрывается каждая подгруппа элементов, и любой(любые) элемент(элементы) можно удалить из группы. В целом, следует понимать, что если настоящее изобретение или аспекты настоящего изобретения обозначается/обозначаются как содержащее/содержащие конкретные элементы, признаки и т.д., то определенные варианты осуществления настоящего изобретения или аспекты настоящего изобретения состоят или по сути состоят из таких элементов, признаков и т.д. Для целей упрощения, такие варианты осуществления были не в каждом случае так подробно конкретно изложены в данном документе. Также следует понимать, что любой вариант осуществления или аспект настоящего изобретения может быть в явной форме исключен из формулы изобретения, независимо от того, изложено ли конкретное исключение в описании. Публикации, веб-сайты и другие ссылочные материалы, приводимые в данном документе в качестве ссылки для описания уровня техники настоящего изобретения и для предоставления дополнительной информации касательно его практической реализации, включены в данный документ посредством ссылки.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

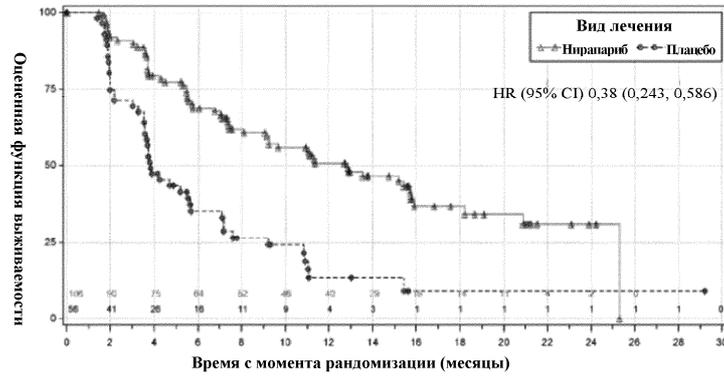
1. Способ лечения пациента с раком, предусматривающий введение пациенту терапевтического средства, которое ингибирует поли[АДФ-рибозо]полимеразу ("PARP"), где указанное средство представляет собой нирапариб, при этом пациент характеризуется предшествующим лечением средством на основе платины и отсутствием мутации в BRCA1 и/или BRCA2 .
2. Способ по п.1, где пациент дополнительно характеризуется отсутствием дефицита гомологичной рекомбинации (HRD).
3. Способ по п.1 или 2, где у пациента имеется опухоль с отрицательным статусом HRD.
4. Способ по любому из пп.1-3, где средство нирапариб представлено в форме моногидрата тозилата.
5. Способ по любому из пп.1-4, где нирапариб вводят в качестве поддерживающей терапии после частичного или полного ответа на по меньшей мере одно средство терапии на основе платины.
6. Способ по любому из пп.1-5, где рак выбран из группы, состоящей из рака яичника, рака фаллопиевой трубы, рака брюшины и рака молочной железы.
7. Способ по любому из пп.1-6, где рак представляет собой рецидивирующий рак.
8. Способ по п.6, где рак яичника, рак фаллопиевой трубы или рак брюшины является чувствительным к средствам на основе платины на момент начала лечения.

**Выживаемость без прогрессирования,  
когорта gBRCAmut**



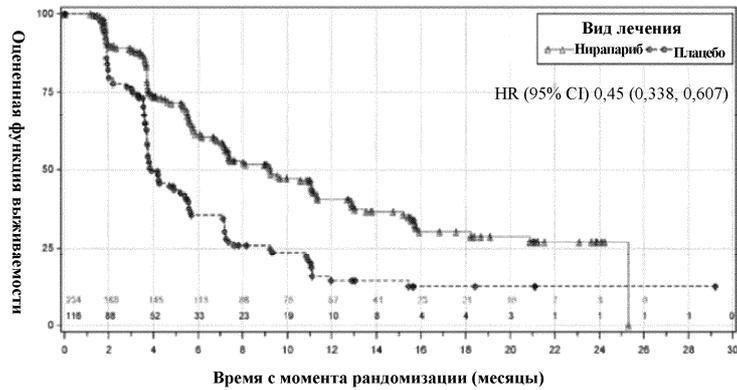
Фиг. 1

**Выживаемость без прогрессирования,  
когорта без gBRCA – HRD-положительные**



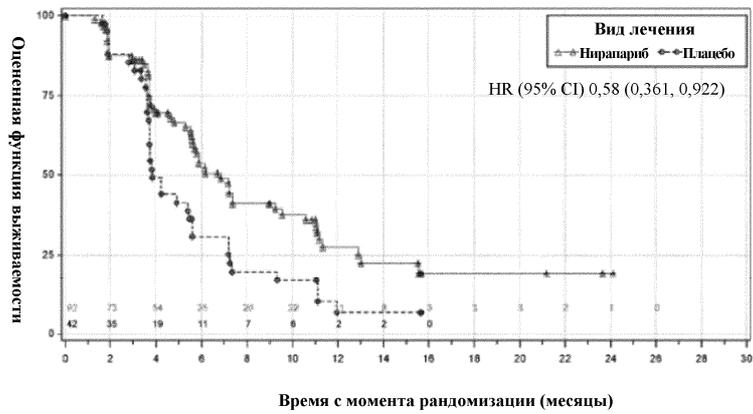
Фиг. 2

**Выживаемость без прогрессирования,  
общая когорта без gBRCA**



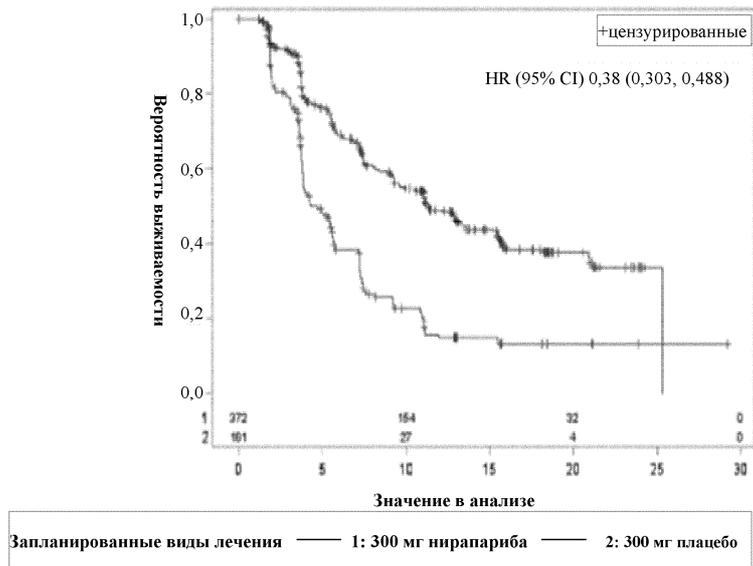
Фиг. 3

**Выживаемость без прогрессирования,  
когорта без gBRCA – HRD-отрицательные**



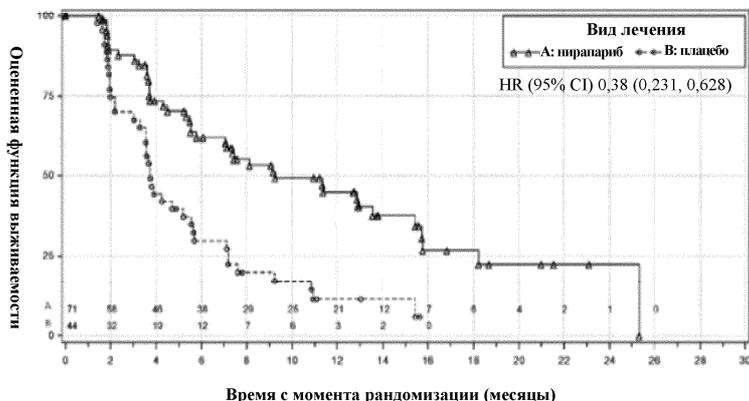
Фиг. 4

**Выживаемость без прогрессирования,  
объединенная исследуемая популяция  
(объединены 2 когорты gBRCAmut и без gBRCAmut)**



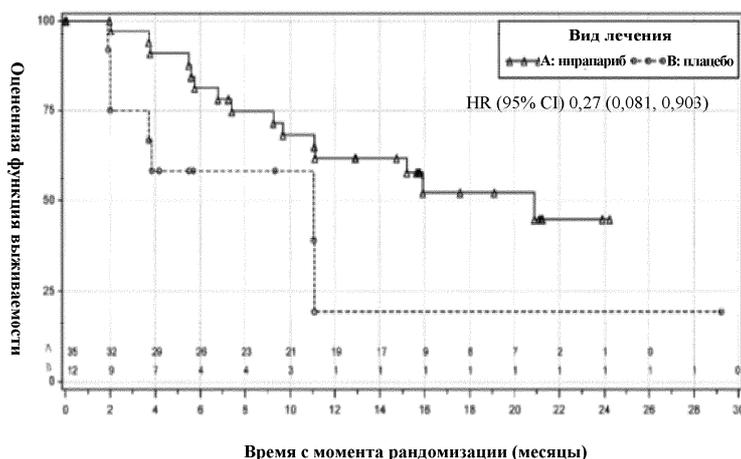
Фиг. 5

Выживаемость без прогрессирования в подгруппе HRD-полож./BRCAwt когорты без gBRCAmut



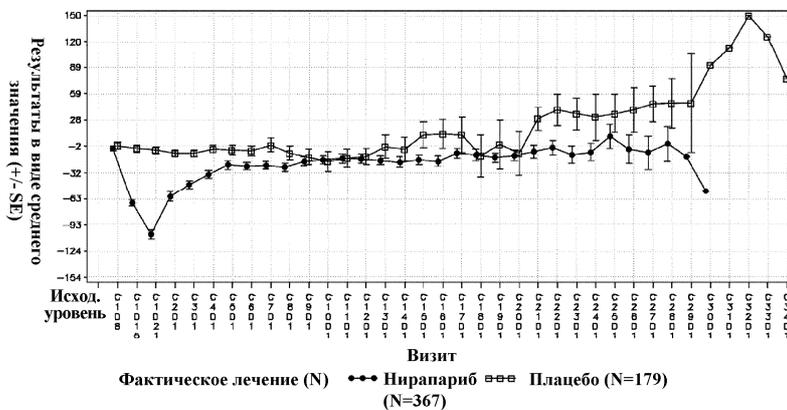
Фиг. 6

График Каплана-Майера для выживаемости без прогрессирования в подгруппе HRD-полож./соматическая BRCAmut когорты без gBRCAmut



Фиг. 7

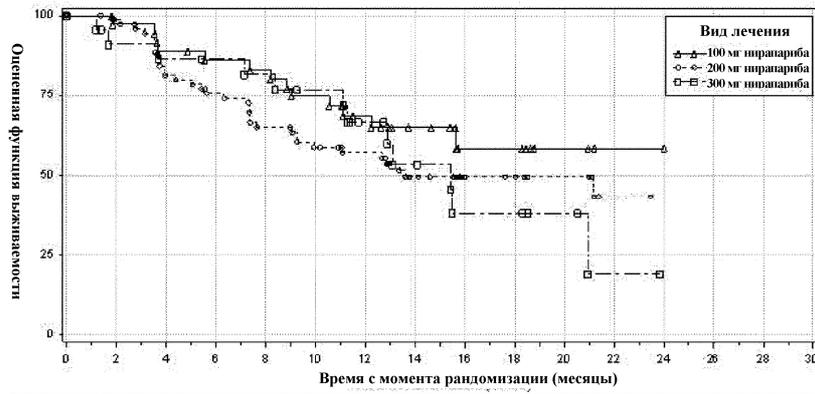
Изменение средних значений от исходного уровня ( $\pm$ SE) для количества тромбоцитов с течением времени: когорта всех пациентов



Примечание: для цикла 1 отображены данные каждой недели, а затем данные для каждого последующего цикла (каждые 4 недели)

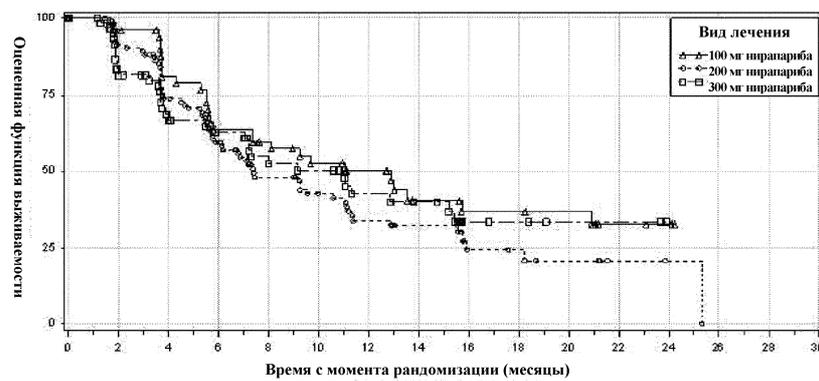
Фиг. 8

График Каплана-Майера для выживаемости без прогрессирования в когорте gBRCAmut на основании оценки IRC по дозе нирапариба, вводимого в течение наиболее продолжительного периода времени (пациенты, принимающие нирапариб, в популяции для оценки безопасности)



Фиг. 9

График Каплана-Майера для выживаемости без прогрессирования в когорте без gBRCAmut на основании оценки IRC по дозе нирапариба, вводимого в течение наиболее продолжительного периода времени (пациенты, принимающие нирапариб, в популяции для оценки безопасности)



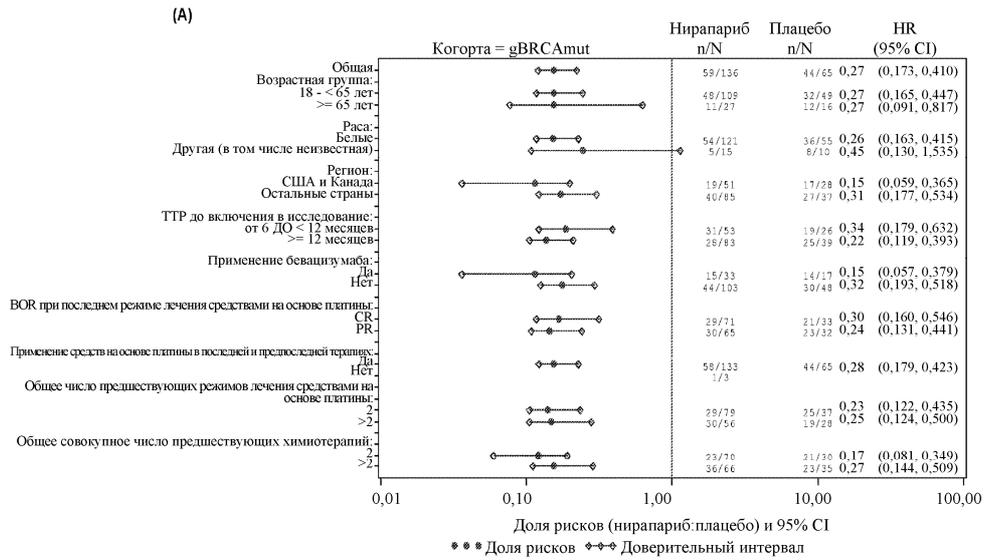
Фиг. 10

#### Вторичные конечные точки в популяциях для оценки первичной эффективности

	gBRCAmut		без gBRCAmut, HRD-положительные		без gBRCAmut, общая	
	Нирапариб (N=138)	Плацебо (N=65)	Нирапариб (N=106)	Плацебо (N=56)	Нирапариб (N=234)	Плацебо (N=116)
Конечная точка						
Интервал между курсами химиотерапии						
Медианное значение (95% CI) – мес.	22,8 (17,9, NR)	9,4 (7,9, 10,6)	18,2 (14,2, 24,3)	7,7 (6,3, 10,6)	12,7 (11,0, 14,7)	8,6 (6,9, 10,0)
P-значение	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	
Доля рисков (95% CI)	0,26 (0,169, 0,414)		0,31 (0,190, 0,493)		0,50 (0,370, 0,666)	
Период времени до первой последующей терапии						
Медианное значение (95% CI) – мес.	21,0 (17,5, NR)	8,4 (6,6, 10,6)	15,9 (12,4, NR)	6,0 (4,7, 9,8)	11,8 (9,9, 13,1)	7,2 (5,7, 8,5)
P-значение	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	
Доля рисков (95% CI)	0,31 (0,205, 0,481)		0,36 (0,232, 0,565)		0,54 (0,411, 0,719)	
Выживаемость без прогрессирования 2						
Медианное значение (95% CI) – мес.	25,8 (20,3, NR)	16,0 (10,8, 21,9)	22,3 (18,6, NR)	17,6 (11,8, NR)	18,4 (16,0, 21,1)	15,1 (12,2, 20,3)
P-значение	0,0005		0,0472		0,0078	
Доля рисков (95% CI)	0,41 (0,242, 0,687)		0,58 (0,340, 0,999)		0,64 (0,465, 0,892)	

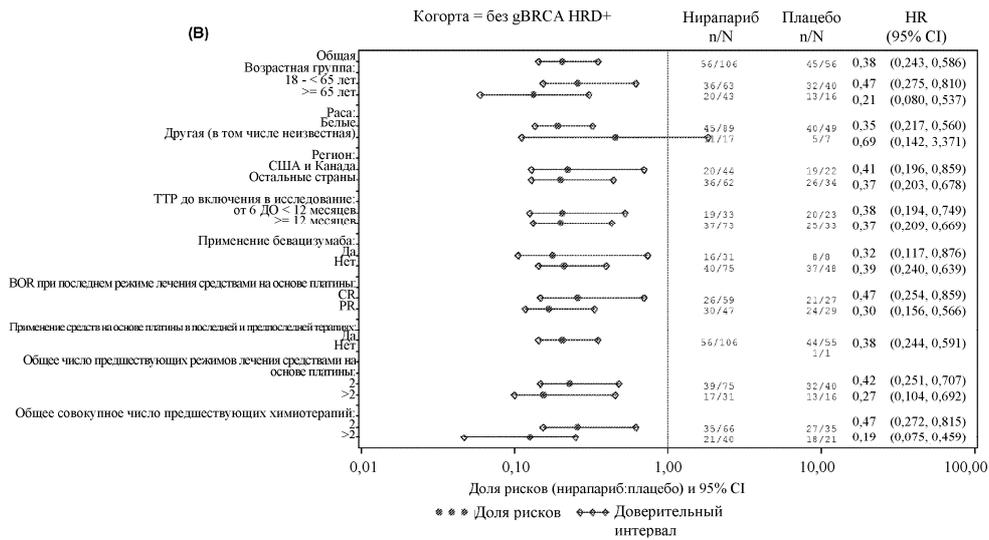
Фиг. 11

Анализ выживаемости без прогрессирования в когорте gBRCAmut



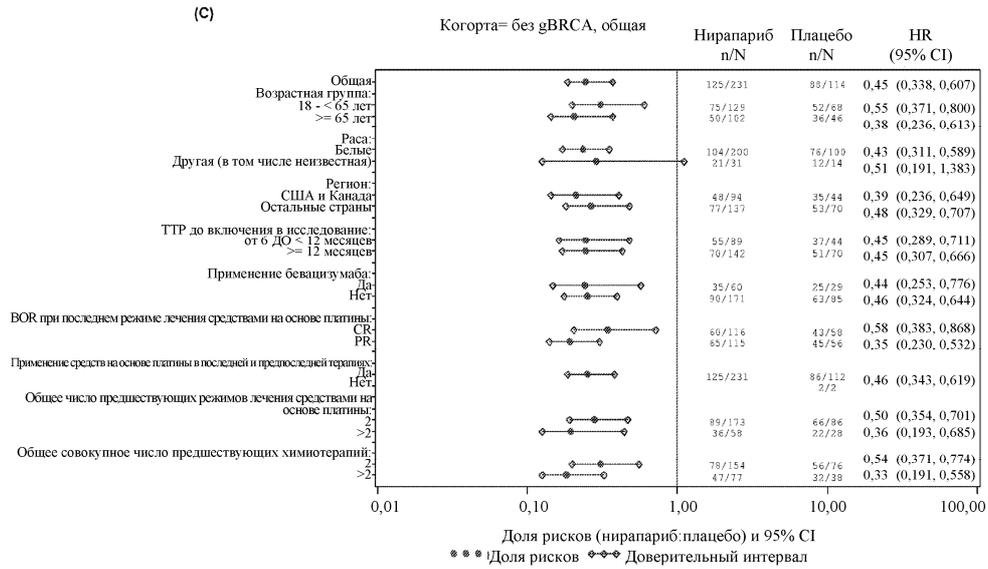
Фиг. 12А

Анализ выживаемости без прогрессирования в подгруппе без gBRCAmut, HRD-полож.



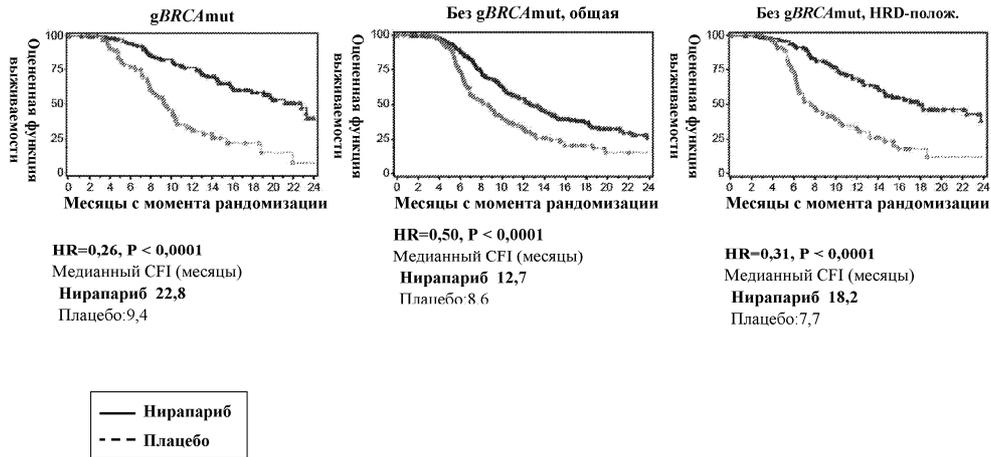
Фиг. 12В

Анализ выживаемости без прогрессирования в общей когорте gBRCAmut



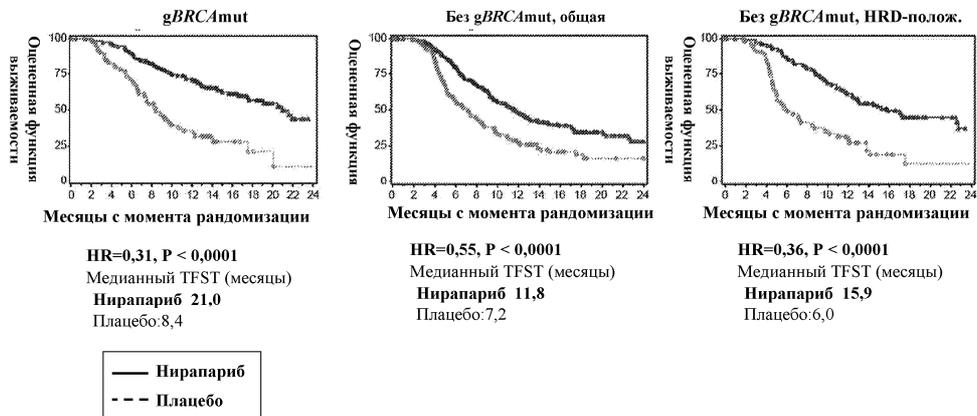
Фиг. 12C

Анализ интервала выживаемости без химиотерапии в когортах gBRCA<sup>mut</sup> и без gBRCA<sup>mut</sup>



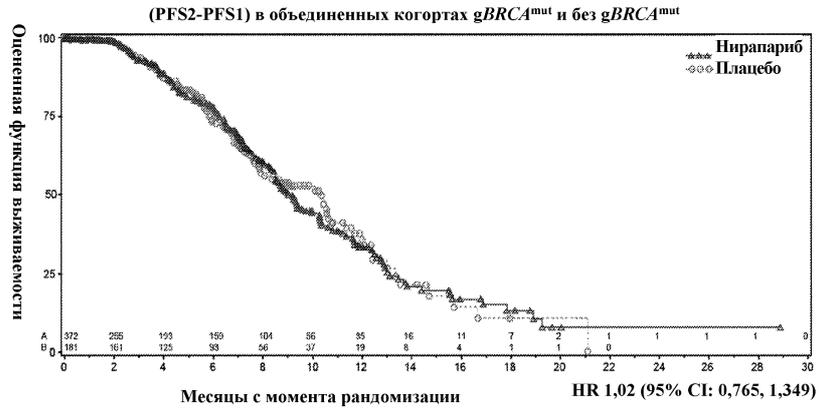
Фиг. 13

Анализ периода времени до первого последующего лечения в когортах gBRCA<sup>mut</sup> и без gBRCA<sup>mut</sup>



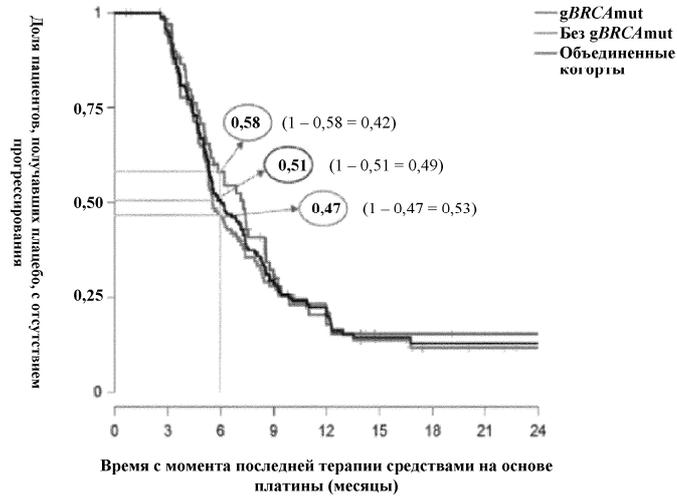
Фиг. 14

Анализ эффективности следующей линии терапии в объединенных когортах gBRCA<sup>mut</sup> и без gBRCA<sup>mut</sup>



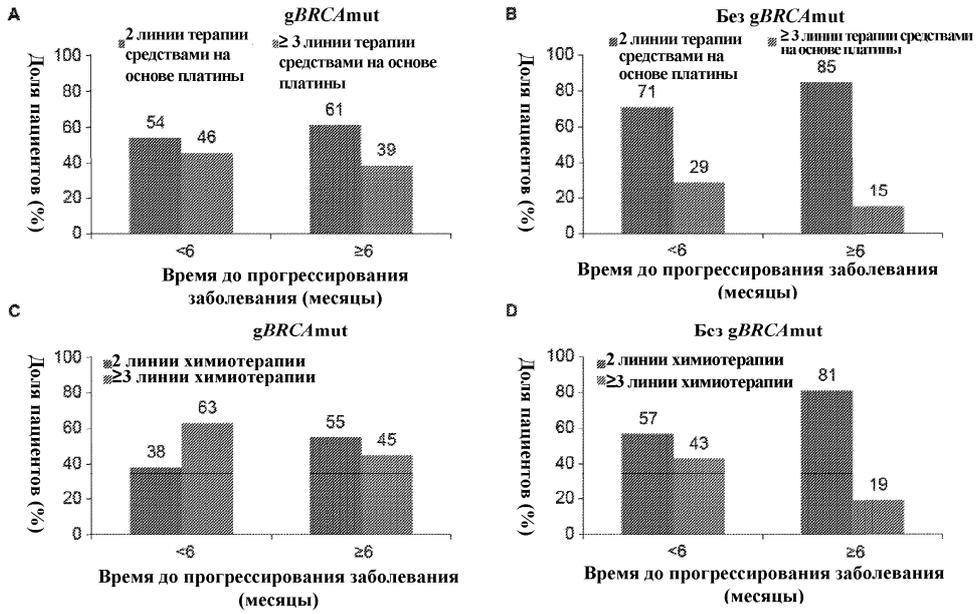
Фиг. 15

Оцененная вероятность PD через 6 месяцев после введения последней дозы в рамках терапии средствами на основе платины



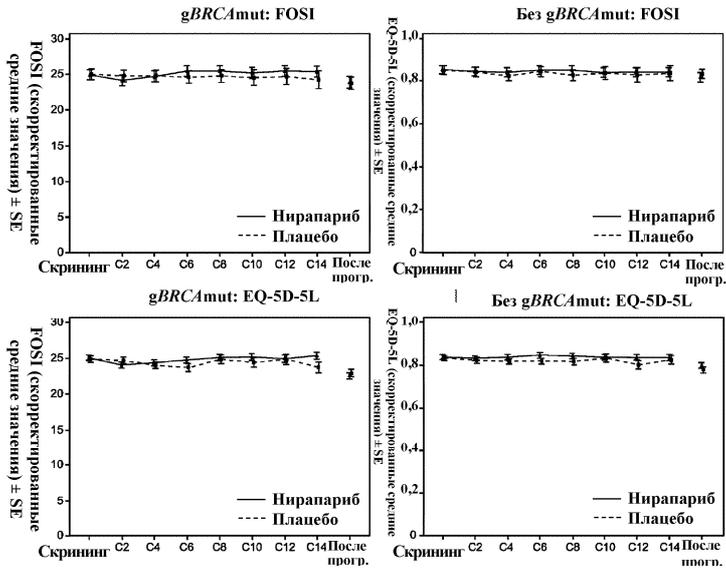
Фиг. 16

Число линий химиотерапии средствами на основе платины в когортах (А) gBRCAmut и (В) без gBRCAmut и общей химиотерапии в когортах (С) gBRCAmut и (D) без gBRCAmut (группа плацебо)



Фиг. 17

Сообщаемые пациентами исходы были сходными для нирапариба и плацебо



Фиг. 18

