

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202492019 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.10.15

(22) Дата подачи заявки
2023.02.14

(51) Int. Cl. *A61K 31/502* (2006.01)
A61K 31/337 (2006.01)
A61K 31/4166 (2006.01)
A61K 31/58 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/04 (2006.01)
A61K 31/573 (2006.01)

(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

(31) 63/268,026

(32) 2022.02.15

(33) US

(86) PCT/EP2023/053555

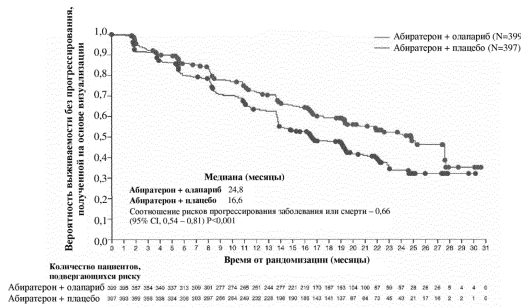
(87) WO 2023/156357 2023.08.24

(71) Заявитель:
АСТРАЗЕНЕКА АБ (SE)

(72) Изобретатель:
Кан Цзиньюй (US)

(74) Представитель:
Билык А.В., Поликарпов А.В.,
Соколова М.В., Путинцев А.И.,
Черкас Д.А., Игнатъев А.В., Дмитриев
А.В., Бельтюкова М.В. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к способам лечения рака предстательной железы у субъекта. Настоящее изобретение более конкретно относится к способам лечения рака предстательной железы, например метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы, путем введения субъекту олапариба и абиратерона ацетата или их соли.



A1

202492019

202492019

A1

СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Область техники, к которой относится изобретение

[0001] Настоящее изобретение относится к способам лечения рака предстательной железы у субъекта. Настоящее изобретение более конкретно относится к способам лечения рака предстательной железы, например, метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы, путем введения субъекту олапариба и абиратерона.

Описание предшествующего уровня техники

[0002] Метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы (mCRPC) представляет собой молекулярно неоднородное заболевание с неблагоприятными исходами. Опухоли у до 30% пациентов с mCRPC несут в себе вредные aberrации генов репарации повреждений ДНК. *BRCA1* и *BRCA2*, представленные среди наиболее распространенных из этих изменений, являются хорошо охарактеризованными генами репарации путем гомологичной рекомбинации (HRR), а *ATM* функционирует косвенно, обнаруживая повреждения ДНК и активируя HRR. Изменения с утратой функции в этих и других генах, прямо или косвенно участвующих в HRR, связаны с более агрессивными видами рака предстательной железы.

[0003] Молекулярная стратификация для лечения в настоящее время не является стандартом лечения видов метастатического рака предстательной железы, несмотря на доказательства существенной геномной гетерогенности между пациентами. Большинство терапевтических стратегий в отношении видов прогрессирующего рака предстательной железы направлены на сигналы рецепторов андрогена; также одобрены виды химиотерапии на основе таксана и радиофармацевтические препараты. Несмотря на то, что в последнее десятилетие эти лекарственные средства улучшили исходы лечения, метастатический рак предстательной железы по-прежнему неизменно приводит к летальному исходу, и в связи с этим срочно необходимы новые терапевтические стратегии, предусматривающие молекулярную стратификацию.

[0004] Геномные исследования метастатического рака предстательной железы выявили ряд потенциально возможных рецидивирующих геномных aberrаций, включая изменения с утратой функции в генах репарации ДНК в 20-25% случаев, например, дефекты в генах HRR. Изменения в гене HRR обуславливают чувствительность к ингибированию поли(аденозиндифосфат-рибоза)полимеразы (PARP) при раке предстательной железы и других видах рака. Сообщалось о противоопухолевой активности ингибитора PARP, олапариба, у пациентов с mCRPC, имеющих изменения в гене HRR. Реакция на ингибирование PARP может происходить с помощью нескольких механизмов, включая

захват PARP, физическое препятствие репликационным вилкам, приводящее к двунитевым разрывам ДНК и дефектам в HRR.

[0005] Существующие в настоящее время варианты лечения mCRPC первой линии состоят в основном из гормональных средств нового поколения (NHA) - абиратерона и энзалутамида, а также химиотерапии на основе таксана, в зависимости от типа лечения, которое пациент получал после первоначального диагноза. Несмотря на сообщения о клинической активности этих средств, общая выживаемость составляет примерно 3 года, а 5-летняя выживаемость составляет примерно 30%. В реальных условиях примерно 50% пациентов с mCRPC получают только одну терапию, продлевающую жизнь.

[0006] Таким образом, по-прежнему существует потребность в лечении, которое обеспечивает значительную задержку прогрессирования и рецидива, а также потенциально улучшение показателей излечения от видов рака предстательной железы.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0007] В одном из аспектов настоящего изобретения представлены способы лечения рака предстательной железы у субъекта. Такие способы включают введение субъекту терапевтически эффективного количества 4-[(3-{[4-(циклопропан-карбонил)пиперазин-1-ил]карбонил}-4-фторфенил)метил]-2H-фталазин-1-она (олапариба) или его соли, гидрата, сольвата или пролекарства; и введение субъекту терапевтически эффективного количества (3 β)-17-(3-пиридинил)андроста-5,16-диен-3-илацетата (абиратерона ацетата) или его соли, гидрата или сольвата.

[0008] Другой аспект настоящего изобретения предусматривает применение олапариба или его соли, гидрата, сольвата или пролекарства для применения в лечении рака предстательной железы у субъекта, где лечение включает введение олапариба или его соли, гидрата, сольвата или пролекарства, а также абиратерона ацетата или его соли, гидрата или сольвата указанному субъекту.

[0009] В определенных вариантах осуществления способов, применений и композиций по настоящему изобретению выживаемость без прогрессирования у пациентов, получающих олапариб или его соль, гидрат, сольват или пролекарство, а также абиратерон или его соль, гидрат или сольват, на приблизительно 6 месяцев выше, чем у субъектов, получающих только абиратерона ацетат.

[0010] В определенных вариантах осуществления способов, применений и композиций по настоящему изобретению рак предстательной железы представляет собой mCRPC, а субъект ранее не подвергался лечению.

[0011] В определенных вариантах осуществления способов, применений и композиций по настоящему изобретению субъект не проходил отбор на наличие мутации(мутаций) гена репарации путем гомологичной рекомбинации (HRR) при раке.

[0012] Эти и другие признаки и преимущества настоящего изобретения будут более понятны из следующего подробного описания, взятого вместе с прилагаемой формулой изобретения. Следует отметить, что объем формулы изобретения определяется приведенными в ней формулировками, а не конкретным обсуждением признаков и преимуществ, изложенных в настоящем описании.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0013] Сопутствующие графические материалы включены для обеспечения более глубокого понимания композиций и способов по настоящему изобретению, а также включены в данное описание и составляют его часть. Графические материалы иллюстрируют один или несколько вариантов осуществления настоящего изобретения и вместе с описанием служат для пояснения принципов и действия настоящего изобретения.

[0014] На фигуре 1A представлены оценки выживаемости без прогрессирования (PFS), полученной на основе визуализации, по методу Каплана-Мейера на основе визуализации по оценке исследователя для пациентов, подлежащих исследованию, представленной в разделе Пример.

[0015] На Фигуре 1B представлены оценки PFS по методу Каплана-Мейера на основе визуализации по независимой централизованной оценке в слепом режиме для пациентов, подлежащих исследованию, представленной в разделе Пример.

[0016] На Фигуре 2 представлен форест-график анализа предварительно определенных подгрупп для оценки PFS на основе визуализации по оценке исследователя для пациентов, подлежащих исследованию, представленной в разделе Пример. Осуществляемый анализ включал в качестве ковариат факторы стратификации, выбранные в первичной стратегии объединения. Анализ каждой подгруппы осуществляли с применением модели пропорциональных рисков Кокса, которая содержит условие лечения, фактора и взаимодействия лечения и фактора. Соотношение рисков менее 1 означает более низкий риск прогрессирования в группе пациентов, получающих олапариб и абиратерона ацетат. Размер окружности пропорционален количеству явлений. Категории подгрупп с менее чем 5 явлениями в каждой из групп лечения представлены как NC. *За исключением пациентов, у которых исходный уровень не оценивался. ctDNA - циркулирующая опухолевая ДНК; ECOG - Восточная кооперативная онкологическая группа; HRRm - мутация гена репарации путем гомологичной рекомбинации; mHSPC - метастатический

гормоночувствительный рак предстательной железы; NC - не поддается подсчету; PSA - простат-специфический антиген.

[0017] На Фигуре 3А представлены оценки общей выживаемости по методу Каплана-Мейера в зависимости по оценке исследователя для пациентов, подлежащих исследованию, представленной в разделе Пример. На этой фигуре NR означает "не достигнуто".

[0018] На Фигуре 3В представлены оценки по методу Каплана-Мейера времени до второго прогрессирования или смерти по оценке исследователя для пациентов, подлежащих исследованию, представленной в разделе Пример.

[0019] На Фигуре 3С представлены оценки по методу Каплана-Мейера времени до первой последующей терапии или смерти по оценке исследователя для пациентов, подлежащих исследованию, представленной в разделе Пример. На этой фигуре NR означает "не достигнуто".

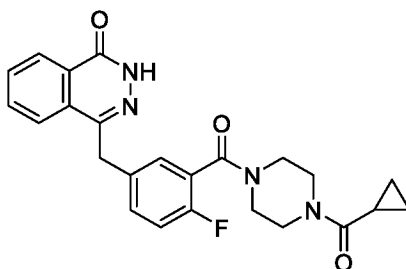
ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0020] Перед описанием раскрытых способов и материалов следует понимать, что аспекты, описанные в данном документе, не ограничены конкретными вариантами осуществления и, разумеется, могут варьироваться. Также следует понимать, что применяемая в данном документе терминология предназначена только для цели описания конкретных аспектов, и если она специально не определена в данном документе, то не предназначена для ограничения.

[0021] Принимая во внимание настоящее изобретение, способы, применения и композиции, описанные в данном документе, могут быть адаптированы специалистом в данной области техники для удовлетворения желаемой потребности. Настоящее изобретение обеспечивает усовершенствования в лечении рака предстательной железы. В определенных вариантах осуществления рак представляет собой рак предстательной железы, который метастазировал. Например, метастазирование происходит в кости и/или в лимфатические узлы. Метастазирование также может быть висцеральным. В определенных вариантах осуществления рак представляет собой метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы (mCRPC). Статус "метастатический" определяется как наличие по меньшей мере одного метастатического поражения на снимках костей, компьютерной томографии (СТ) или магнитно-резонансной томографии (MRI).

[0022] Используемые в данном документе термины "индивидуум", "пациент" или "субъект" используются взаимозаменяемо и относятся к любому животному, включая млекопитающих, и наиболее предпочтительно к человеку.

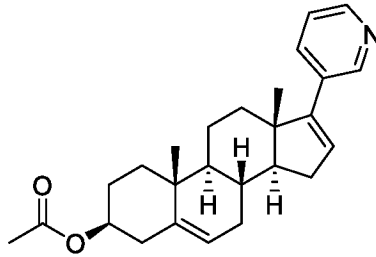
[0023] Как указано выше, способы, применения и композиции по настоящему изобретению, описанные в данном документе, требуют введения олапариба. При использовании в данном документе "олапариб" относится к молекуле 4-[(3-{[4-(циклопропанкарбонил)пиперазин-1-ил]карбонил}-4-фторфенил)метил]-2H-фталазин-1-она. Молекулу олапариба можно использовать в виде соли, гидрата, сольвата или пролекарства. 4-[(3-{[4-(Циклопропанкарбонил)пиперазин-1-ил]карбонил}-4-фторфенил)метил]-2H-фталазин-1-он (олапариб), характеризующийся следующей структурой, раскрыт в международной публикации № WO 2004/080976 A1, включенной в данный документ посредством ссылки.



[0024] Олапариб предпочтительно вводят в форме фармацевтической композиции. Терапевтически эффективное количество олапариба было установлено ранее. Например, в определенных вариантах осуществления терапевтически эффективное количество олапариба находится в диапазоне от приблизительно 400 до 800 мг в день. Например, в определенных вариантах осуществления олапариб вводят в количестве, составляющем приблизительно 600 мг в день (например, приблизительно 300 мг, принимаемые дважды в день).

[0025] Используемая в данном документе фраза "терапевтически эффективное количество" или "эффективное количество" относится к количеству активного соединения или фармацевтического средства, вызывающего биологический или лечебный ответ, который требуется в ткани, системе, животном, индивидууме или человеке исследователем, ветеринаром, врачом или другим клиницистом.

[0026] Способы, применения и композиции по настоящему изобретению, описанные в данном документе, также требуют введения абиратерона или его соли, гидрата, сольвата или пролекарства. Примером подходящего пролекарства абиратерона является абиратерона ацетат. При использовании в данном документе "абиратерона ацетат" относится к молекуле (3 β)-17-(3-пиридинил)андроста-5,16-диен-3-илацетата (или [(3*S*,8*R*,9*S*,10*R*,13*S*,14*S*)-10,13-диметил-17-пиридин-3-ил-2,3,4,7,8,9,11,12,14,15-декагидро-1*H*-циклопента[а]фенантрен-3-ил]ацетата), имеющей следующую структуру:



Молекула абиратерона ацетата может быть использована в виде соли, гидрата или сольвата.

[0027] Абиратерона ацетат предпочтительно вводят в форме фармацевтической композиции. Терапевтически эффективные дозы абиратерона ацетата были установлены ранее. Например, в определенных вариантах осуществления терапевтически эффективное количество абиратерона составляет в диапазоне от 500 до 1500 мг в день, например, от 800 до 1200 мг в день. Например, в определенных вариантах осуществления абиратерона ацетат вводят в количестве приблизительно 1000 мг в день (например, перорально один раз в день). Как было установлено ранее, абиратерона ацетат назначают в комбинации с преднизоном (5 мг перорально дважды в день) или преднизолоном (5 мг перорально дважды в день).

[0028] Введение олапариба может осуществляться отдельно, последовательно или одновременно с введением абиратерона ацетата. В определенных вариантах осуществления введение осуществляется одновременно и/или последовательно.

[0029] Авторы настоящего изобретения также неожиданно обнаружили, что введение олапариба в комбинации с абиратерона ацетатом является достаточным для улучшения выживаемости без прогрессирования (например, выживаемости без прогрессирования на основе визуализации или радиологического исследования, "PFS" или "rPFS", которая оценивается по критериям оценки ответа при солидных опухолях [RECIST 1.1] при поражении мягких тканей и/или согласно критериям Рабочей группы по раку предстательной железы-3 [PCWG-3] при поражении костей и/или смерти), или других ключевых терапевтических показателей, таких как общая выживаемость (OS), время до первой последующей терапии или смерти (TFST), время до второго прогрессирования или смерти (PFS2), частота объективного ответа (ORR), частота ответа на простат-специфический антиген (PSA) и время до прогрессирования PSA, у субъекта по сравнению с субъектом, получающим только абиратерона ацетат (т. е., получающим абиратерон ацетат, не получая также олапариб). Например, авторы настоящего изобретения обнаружили, что в общей популяции субъектов выживаемость без прогрессирования на приблизительно 6 месяцев выше у субъектов, получающих олапариб в комбинации с абиратерона ацетатом, чем у субъектов, получающих только абиратерона ацетат. В

определенных вариантах осуществления выживаемость без прогрессирования на приблизительно 6-18 месяцев выше, или на приблизительно 6-14 месяцев выше, или на приблизительно 6-12 месяцев выше. В определенных вариантах осуществления выживаемость без прогрессирования на приблизительно 8-18 месяцев выше, или на приблизительно 8-14 месяцев выше, или на приблизительно 8-12 месяцев выше.

[0030] Удивительно, но улучшение выживаемости без прогрессирования наблюдалось у пациентов независимо от их статуса мутации гена HRR (т. е. как в подгруппах HRRm, так и в подгруппах без HRRm). Следовательно, в определенных вариантах осуществления пациента не отбирают по HRRm. Например, в определенных вариантах осуществления способы по настоящему изобретению дополнительно предусматривают отбор субъекта на основании предшествующего лечения и/или отбор пациента не предусматривает стадии диагностики наличия у пациента раковых клеток, содержащих одну или несколько мутаций гена HRR. Например, в определенных вариантах осуществления раскрытые способы дополнительно предусматривают отбор субъекта без учета статуса HRRm раковых клеток субъекта.

[0031] В определенных других вариантах осуществления способов, применений и композиций по настоящему изобретению рак предстательной железы представляет собой mCRPC, который не содержит мутаций гена HRR (например, не содержит вредоносных или предположительно вредоносных, герминальных или соматических мутаций гена HRR, обнаруженных в любом типе образца при анализе ткани, зародышевой линии или результатов анализа плазмы крови) (также именуемый в данном документе "HRRm отсутствует").

[0032] В другом варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрены способы, применения и композиции, в которых рак предстательной железы представляет собой рак с дефицитом гомологичной рекомбинации (HRD). Например, можно определить, является ли рак HRD- положительным, с помощью Myriad Genetics myChoice® HRD, myChoice® HRD Plus или подходящего эквивалентного анализа. В дополнительном варианте осуществления способы по настоящему изобретению дополнительно включают выявление у субъекта раковых клеток, содержащих одну или несколько мутаций гена HRR.

[0033] В определенных других вариантах осуществления способов, применений и композиций по настоящему изобретению рак предстательной железы предусматривает одну или несколько мутаций гена HRR (также называемых в данном документе "HRRm"). Используемый в данном документе термин мутация гена HRR включает вредоносные или предположительно вредоносные, герминативные или соматические мутации,

обнаруженные в одном или нескольких анализируемых образцах, включая ткани, зародышевую линию и плазму крови.

[0034] В определенных вариантах осуществления раковые клетки содержат мутацию в гене HRR, выбранную из мутации гена *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *BRIP1*, *BARD1*, *CDK12*, *CHEK1*, *CHEK2*, *FANCL*, *PALB2*, *PPP2R2A*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D* и *RAD54L*. В определенных вариантах осуществления раковые клетки содержат мутацию гена *BRCA1*, *BRCA2* и/или *ATM*. В определенных других вариантах осуществления способы, применения и композиции по настоящему изобретению дополнительно предусматривают идентификацию субъекта, имеющего раковые клетки с мутацией генов *BRCA1*, *BRCA2* и/или *ATM*. В определенных вариантах осуществления раковые клетки содержат мутацию гена *BRCA1* и/или *BRCA2*. В определенных вариантах осуществления раковые клетки содержат мутацию гена *ATM*. В определенных вариантах осуществления раковые клетки содержат мутацию генов *BRIP1*, *BARD1*, *CDK12*, *CHEK1*, *CHEK2*, *FANCL*, *PALB2*, *PPP2R2A*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D* и/или *RAD54L*.

[0035] В определенных других вариантах осуществления способов, применений и композиций настоящего изобретения рак предстательной железы представляет собой mCRPC, предусматривающий одну или несколько мутаций гена HRR.

[0036] В определенных вариантах осуществления, где субъект не получал лечения, как определено ниже, выживаемость без прогрессирования на приблизительно 6-18 месяцев выше (например, на приблизительно 6-14 месяцев выше, или на приблизительно 6-12 месяцев выше, или на приблизительно 8-18 месяцев выше, или на по меньшей мере приблизительно 6 месяцев выше, или на по меньшей мере приблизительно 8 месяцев выше).

[0037] Таким образом, в определенных вариантах осуществления способы, применения и композиции по настоящему изобретению также применимы как препараты первой линии лечения, где субъект ранее не подвергался лечению. Термин "ранее не подвергавшийся лечению" субъект, используемый в данном документе, представляет собой субъекта, который ранее не получал или не завершал какую-либо цитотоксическую химиотерапию (например, химиотерапию первой линии на основе платины и/или таксанов или доцетаксела), и/или химиотерапию новыми гормональными средствами (ННА) (например, энзалутамидом или абиратероном), или любое другое системное лечение (одобренными лекарственными средствами или экспериментальными соединениями) в отношении рака предстательной железы, например, в отношении mCRPC. В определенных вариантах осуществления субъект, ранее не подвергавшийся лечению, ранее получал доцетаксел на стадии лечения локализованного рака предстательной железы или на стадии

метастатического гормоночувствительного рака предстательной железы (mHSPC). В определенных вариантах осуществления субъект, ранее не подвергавшийся лечению, ранее не получал абиратерон или его соль, гидрат, сольват или сложный эфир (например, абиратерона ацетат) в отношении рака предстательной железы, например, на любой стадии лечения.

[0038] В определенных других вариантах осуществления способов, применений и композиций по настоящему изобретению рак предстательной железы представляет собой mCRPC, а субъект ранее не получал доцетаксел.

[0039] В определенных вариантах осуществления, где субъект получал предшествующую химиотерапию (например, доцетаксел) во время неoadъювантного/адъювантного лечения локализованного рака предстательной железы и/или метастатической гормоночувствительной (mHSPC) стадии заболевания, выживаемость без прогрессирования составляет приблизительно 8-24 месяцев (например, приблизительно 8-20 месяцев, или приблизительно 8-18 месяцев, или по меньшей мере приблизительно 8 месяцев, или по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, или по меньшей мере приблизительно 12 месяцев).

[0040] Таким образом, способы, применения и композиции по настоящему изобретению также применимы в качестве лечения второй линии, где субъект ранее получал терапию первой линии. Способы, применения и композиции по настоящему изобретению в определенных вариантах осуществления могут обеспечивать задержку прогрессирования и рецидива рака у субъектов, которые ранее получали или завершили химиотерапию первой линии. Например, в определенных вариантах осуществления субъект ранее получал или завершил химиотерапию первой линии на основе платины и/или таксанов, например, доцетакселом. В определенных других вариантах осуществления субъект ранее получал или завершил химиотерапию ННА, например, энзалутамидом или абиратероном.

[0041] В определенных других вариантах осуществления способов, применений и композиций по настоящему изобретению рак предстательной железы представляет собой mCRPC, а субъект ранее получал доцетаксел.

ПРИМЕР

[0042] Способы, применения и композиции по настоящему изобретению дополнительно проиллюстрированы в следующем примере, который не должен быть истолкован как ограничивающий объем или сущности настоящего изобретения конкретными процедурами и соединениями, описанными в нем.

План и цель исследования

[0043] Эффективность олапариба по сравнению с энзалутамидом или абиратероном оценивали в рандомизированном открытом многоцентровом испытании PROfound (NCT02987543). Испытание PROfound продемонстрировало пользу в отношении выживаемости без прогрессирования, полученной на основе визуализации, и общей выживаемости с помощью олапариба у пациентов с mCRPC, имеющих мутации *BRCA1*, *BRCA2* и *ATM*, у которых заболевание прогрессировало на фоне приема ННА. Также наблюдалась выживаемость без прогрессирования, полученная на основе визуализации, и тенденция к увеличению общей выживаемости у пациентов в общей популяции испытания с изменениями в генах HRR.

[0044] Основанием настоящего исследования послужили доклинические модели, предполагающие, что если комбинировать ингибиторы PARP с ННА, то можно добиться совместного противоопухолевого эффекта для пациентов, независимо от наличия у них мутации гена HRR (HRRm). Не ограничиваясь теорией, предполагается, что это потенциально связано с участием PARP в положительной корегуляции передачи сигнала от рецептора андрогена (AR), что приводит к усиленному подавлению генов-мишеней AR, когда передача сигнала PARP/AR совместно ингибируется. В некоторых исследованиях сообщалось, что ННА ингибируют транскрипцию некоторых генов HRR; таким образом, вызывая дефицит HRR и повышенную чувствительность к ингибиторам PARP через негенетические механизмы.

[0045] План настоящего исследования реализовывали на практике в виде испытания PROpel (NCT03732820), которое представляло собой двойное слепое рандомизированное испытание фазы III абиратерона ацетата и олапариба в терапии первой линии пациентов с mCRPC и описано в этом примере. Соответствующих критериям приемлемости пациентов рандомизировали в отношении получения абиратерона ацетата и олапариба или абиратерона ацетата и плацебо. Первичной целью являлась эффективность, которую оценивал исследователь по показателям выживаемости без прогрессирования, полученной на основе визуализации. Заявленные варианты осуществления основаны на данных и наблюдениях, полученных в ходе испытания PROpel.

Способы

[0046] ***Популяция пациентов.*** Соответствующие критериям приемлемости пациенты были в возрасте 18 лет или более (или 19 лет или более в Южной Корее) и имели гистологически или цитологически подтвержденную аденокарциному предстательной железы с по меньшей мере одним документированным метастатическим поражением, выявленным при сканировании костей, компьютерной томографии или магнитно-

резонансной томографии. За исключением андрогенной терапии (ADT) и антиандрогенных средств первого поколения (например, бикалутамида, нилутамида и флутамида) с 4-недельным периодом вымывания, предшествующее системное лечение в рамках терапии первой линии mCRPC не допускалось (т. е. пациенты не получали лечения на стадии цитотоксической химиотерапии, например, пациенты не должны были получать цитотоксическую химиотерапию, ННА или другое системное лечение (одобренные лекарственные средства или экспериментальные соединения) в рамках лечения mCRPC). Доцетаксел во время неoadъювантного/адъювантного лечения локализованного рака предстательной железы и метастатической гормоночувствительной (mHSPC) стадии заболевания допускался при условии, что во время или сразу после такого лечения не было признаков неудачи лечения или прогрессирования заболевания. До стадии mCRPC допускалось лечение антиандрогенными средствами второго поколения (кроме абиратерона) без прогрессирования PSA/клинического прогрессирования/радиографического прогрессирования во время лечения при условии, что лечение было прекращено по меньшей мере за 12 месяцев до рандомизации.

[0047] План испытаний и вмешательства. Испытание представляло собой двойное слепое контролируемое плацебо испытание фазы III. Соответствующих критериям приемлемости пациентов рандомизировали (1:1) в отношении лечения абиратерона ацетатом (1000 мг один раз в день) в комбинации с олапарибом (300 мг дважды в день) или плацебо. Все пациенты получали преднизон или преднизолон (5 мг дважды в день) в соответствии с требованиями инструкции по применению абиратерона ацетата. Рандомизацию стратифицировали по типу удаленности метастазирования (только костное/висцеральное/другое) на исходном уровне и по лечению доцетакселом на mHSPC-стадии заболевания (да или нет). Лечение в рамках исследования продолжали до тех пор, пока исследователь не оценивал объективное прогрессирование заболевания на основе визуализации (используя критерии оценки ответа при солидных опухолях [RECIST 1.1] для поражений мягких тканей и критерии Рабочей группы-3 по раку предстательной железы [PCWG-3] при поражениях костей), наступления неприемлемой токсичности или отзыва согласия. После объективного прогрессирования заболевания дальнейшие варианты лечения определялись по усмотрению исследователя. Пациенты могли продолжать лечение в рамках исследования, если исследователь считал, что пациент может продолжать получать клиническую пользу, не испытывает серьезной токсичности и не существует лучшего альтернативного лечения. Переход с плацебо на получение олапариба в комбинации с абиратерона ацетатом не допускался.

[0048] Конечные точки. Первичной конечной точкой являлась выживаемость без прогрессирования, полученная на основе визуализации, или смерть по любой причине при отсутствии прогрессирования заболевания. Анализ чувствительности с помощью независимой централизованной оценки в слепом режиме и исследовательский анализ подгрупп выживаемости без прогрессирования, полученной на основе визуализации, проведенный исследователем, для оценки согласованности эффекта лечения с учетом потенциальных прогностических факторов были предварительно предусмотрены. Подгруппы включали статус HRRm.

[0049] Ключевой вторичной конечной точкой являлась общая выживаемость. Другие вторичные конечные точки включали время до первой последующей терапии или смерти (TFST), время до второго прогрессирования или смерти (PFS2) и сообщаемые пациентами исходы. Дополнительными исследовательскими конечными точками являлись частота объективного ответа (ORR), частота ответа на простат-специфический антиген (PSA) и время до прогрессирования PSA.

[0050] Безопасность оценивали по сообщениям о нежелательных явлениях и серьезных нежелательных явлениях (согласно Общим терминологическим критериям нежелательных явлений v.4.03) на основании результатов физикального осмотра, жизненно важных показателей, данных ЭКГ и результатов лабораторных анализов.

[0051] Статистический анализ. Эффективность анализировали в рамках популяции, сформированной в соответствии с назначенным лечением, а безопасность - среди всех пациентов, которые получали любое количество абиратерона ацетата, олапариба или плацебо. Пациентов, которые получали по меньшей мере одну дозу олапариба, включали в группу приема абиратерона ацетата и олапариба.

[0052] В этом примере представлен первый запланированный промежуточный анализ первичной конечной точки, представляющей собой выживаемость без прогрессирования, полученную на основе визуализации. О данных выживаемости без прогрессирования, полученной на основе визуализации, будет сообщаться впоследствии при второй дате окончания сбора данных. Общую выживаемость будут формально тестировать во всех точках, включая третью дату окончания сбора данных.

[0053] При объеме выборки, составляющей 796 пациентов, первый промежуточный анализ планировалось провести по прошествии примерно 379 явлений прогрессирования или смерти (завершенность 47,6%), чтобы обеспечить мощность 94,1% при одностороннем уровне значимости, составляющем 0,014, для выявления статистически значимой разницы в выживаемости без прогрессирования, полученной на основе визуализации, между

группами испытания, при условии, что соотношение рисков прогрессирования или смерти составляет 0,68.

[0054] Процедура многократного тестирования позволила контролировать общую частоту односторонних ошибок первого типа, составляющую 2,5%. Если первичная конечная точка, представляющая собой выживаемость без прогрессирования, полученную на основе визуализации, оказывалась статистически значимой, то общую выживаемость тестировали в иерархическом порядке.

[0055] Для конечных точек "время - явление" применяли стратифицированный лог-ранговый критерий для расчета двухсторонних P-значений. Соотношения рисков и 95% доверительные интервалы (CI) рассчитывали с применением модели пропорциональных рисков Кокса, включая две стратификационные переменные в качестве ковариат. Для расчета медианы использовали графики Каплана-Мейера.

Результаты

[0056] *Скрининг и рандомизация.* В этом многоцентровом исследовании, охватывающем 17 стран, приняли участие 1103 пациента; 796 пациентов соответствовали критериям отбора и были рандомизированы.

[0057] *Характеристики пациентов.* В общей сложности 399 пациентов получали абиратерона ацетат и олапариб, а 397 - абиратерона ацетат и плацебо. Исходные характеристики в целом были хорошо сбалансированы между группами (таблица 1). По результатам тестирования ctDNA 67,3% пациентов были включены в подгруппу, не относящуюся к группе HRRm.

Таблица 1. Характеристики пациентов на исходном уровне

	Абиратерон и олапариб (n=399)	Абиратерон и плацебо (n=397)
Средний возраст на момент рандомизации, лет (в диапазоне)	69,0 (43–91)	70,0 (46–88)
Возраст ≥ 65 лет на момент рандомизации, n (%)	269 (67,4)	300 (75,6)
Раса, n (%)		
Европеоидная	282 (70,7)	275 (69,3)
Монголоидная	66 (16,5)	72 (18,1)
Темнокожие или афроамериканцы	14 (3,5)	11 (2,8)
Другая	15 (3,8)	9 (2,3)
Отсутствует	22 (5,5)	30 (7,6)

	Абиратерон и олапариб (n=399)	Абиратерон и плацебо (n=397)
Гистология, аденокарцинома, n (%)	398 (99,7)	397 (100)
Показатель Глисона, n (%)		
≥8	265 (66,4)	258 (65,0)
Отсутствует	13 (3,3)	5 (1,3)
Отдаленное метастазирование при первоначальном диагнозе, n (%)	257 (64,4) 1 (0,3)	242 (61,0) 1 (0,3)
Отсутствует		
ECOG, n (%)		
(0) Нормальная активность	286 (71,7)	272 (68,5)
(1) Ограниченная активность	112 (28,1)	124 (31,2)
Отсутствует	1 (0,3)	1 (0,3)
Тип прогрессирования, n (%)		
Прогрессирование PSA	172 (43,1)	173 (43,6)
Прогрессирование по результатам визуализации	92 (23,1) 134 (33,6)	73 (18,4) 150 (37,8)
Оба типа	1 (0,3)	1 (0,3)
Отсутствует		
Предварительное лечение доцетакселом		
Да	97 (24,3)	98 (24,7)
На mHSPC-стадии	90 (22,6)	89 (22,4)
Предварительное лечение с использованием ННА*, n (%)	1 (0,3)	0
Да		
Предварительное местное лечение с целью излечения, n (%)	134 (33,6)	144 (36,3)
Да		
Исходный показатель боли (оценка по пункту 3 BPI-SF) [†] , n (%)	133 (33,3)	137 (34,5)
0 (боль отсутствует)	151 (37,8)	173 (43,6)
>0–<4 (слабая боль)	53 (13,3)	36 (9,1)
4–<6 (умеренная боль)	32 (8,0)	28 (7,1)

	Абиратерон и олапариб (n=399)	Абиратерон и плацебо (n=397)
6–10 (сильная боль)	30 (7,5)	23 (5,8)
Отсутствует		
Очаг заболевания[‡], n (%)		
Костная ткань	349 (87,5)	339 (85,4)
Отдаленные лимфатические узлы	133 (33,3)	119 (30,0)
Локорегионарные лимфатические узлы	82 (20,6)	89 (22,4)
Предстательная железа и прилегающие структуры	47 (11,8) 40 (10,0)	46 (11,6) 42 (10,6)
Дыхательная система (включая легкие)	15 (3,8)	18 (4,5)
Печень		
Статус HRRm[§]		
На основании ctDNA, n (%)	98 (24,6)	100 (25,2)
HRRm	269 (67,4)	267 (67,3)
HRRm отсутствует	32 (8,0)	30 (7,6)
Статус HRRm неизвестен	62 (15,5)	56 (14,1)
На основании тканевого теста, n (%)	207 (51,9)	210 (52,9)
HRRm	130 (32,6)	131 (33,0)
HRRm отсутствует		
Статус HRRm неизвестен		
Медиана времени от постановки первоначального диагноза до рандомизации, месяцы (в диапазоне)	33,6 (4–288)	39,5 (1–279)
Исходный уровень S-простат- специфического антигена, медиана (мкг/л), (IQR)	17,90 (6,09–67,00)	16,81 (6,26–53,30)
S/P-щелочная фосфатаза, медиана мкАТ/л (IQR)	1,88 (1,35–3,38)	1,83 (1,30–3,35)
Исходный уровень S/P- лактатдегидрогеназы, медиана мкАТ/л (IQR)	3,63 (3,07–4,69)	3,50 (2,93–4,42)
Исходный гемоглобин, медиана г/л, (IQR)	132,0 (123,0–139,0)	133,0 (124,0–140,0)
*Лечение абиратероном без предшествующей гормональной терапии не допускалось, хотя лечение другими ННА было разрешено при условии, что у пациентов не было		

	Абиратерон и олапариб (n=399)	Абиратерон и плацебо (n=397)
прогрессирования	простат-специфического	антигена, клинических или рентгенологических проявлений во время такого лечения, а также при условии, что лечение было прекращено по меньшей мере за 12 месяцев до рандомизации. †Исходный показатель боли основан на информации, полученной от пациента, заполнившего третий пункт опросника BPI-SF (самая сильная боль) по меньшей мере один раз в течение семидневного исходного периода, и представлен как среднее значение. ‡Исследователи могли выбирать более одного очага заболевания. Записи "другие локально распространенные очаги", "другие удаленные очаги" и "другое" были исключены. §HRRm: Любая обнаруженная вредоносная или предположительно вредоносная мутация гена HRR; HRRm отсутствует: Вредоносные или предположительно вредоносные мутации гена HRR не обнаружены; статус HRRm неизвестен: Пациенты, для которых не проводили тестирование в отношении мутаций или у которых тестирование на мутации не удалось из-за недостаточного количества или качества образца или технического сбоя на стадиях секвенирования или постсеквенирования при анализе

[0058] Эффективность. Анализ проводили после того, как у 394 пациентов было выявлено явление прогрессирования по результатам визуализации или они умерли (завершенность 49,5%, дата окончания сбора данных - 30 июля 2021 г.). Медиана выживаемости без прогрессирования, полученной на основе визуализации, по оценке исследователя была значительно выше в группе абиратерона ацетата и олапариба, чем в группе абиратерона ацетата и плацебо (24,8 против 16,6 месяцев; соотношение рисков [HR] 0,66; 95% CI, 0,54 - 0,81; P<0,001) (фиг. 1A). Было зарегистрировано 168 явлений прогрессирования или смерти в группе приема абиратерона ацетата и олапариба и 226 в группе приема абиратерона ацетата и плацебо. Медиана (диапазон) продолжительности наблюдения за прогрессированием заболевания у пациентов с цензурированными данными составляла 19,3 (0,03-30,59) месяца в группе приема абиратерона ацетата и олапариба и 19,4 (0,03-30,16) месяца в группе приема абиратерона ацетата и плацебо.

[0059] Предварительно проведенный анализ чувствительности выживаемости без прогрессирования, полученной на основе визуализации, с помощью независимой централизованной оценки в слепом режиме соответствовал результатам первичного анализа (медиана 27,6 против 16,4 месяцев; HR, 0,61; 95% CI, 0,49 - 0,74) (фиг. 1B). Было зарегистрировано 157 явлений прогрессирования или смерти в группе приема абиратерона ацетата и олапариба и 218 в группе приема абиратерона ацетата и плацебо. Медиана (диапазон) продолжительности наблюдения за прогрессированием заболевания у

пациентов с цензурированными данными составляла 19,3 (0,03-30,59) месяца в группе приема абиратерона ацетата и олапариба и 19,2 (0,03-30,16) месяца в группе приема абиратерона ацетата и плацебо.

[0060] Польза в отношении выживаемости без прогрессирования, полученной на основе визуализации, наблюдалась во всех предварительно определенных подгруппах (фиг. 2). Тест глобального взаимодействия, сравнивающий соответствие модели без условий взаимодействия с моделью с учетом всех взаимодействий подгрупп, не был значимым на уровне 10% ($P=0,41$), что указывает на постоянный эффект лечения между подгруппами.

[0061] Хотя завершенность данных по общей выживаемости составила 28,6%, наблюдалась тенденция к увеличению общей выживаемости (HR 0,86; 95% CI, от 0,66 до 1,12) (фиг. 3А). В группе, принимавшей абиратерона ацетат и олапариб, наблюдалось 107 смертей, а в группе, принимавшей абиратерона ацетат и плацебо, - 121. Медиана (диапазон) продолжительности наблюдения за прогрессированием заболевания у пациентов с цензурированными данными составляла 22,2 (0,03-32,56) месяца в группе приема абиратерона ацетата и олапариба и 21,8 (0,10-30,88) месяца в группе приема абиратерона ацетата и плацебо.

[0062] Показатели TFST (HR 0,74; 95% CI, 0,61 - 0,90) и PFS2 (HR 0,69; 95% CI, 0,51 - 0,94) свидетельствовали о повышении эффективности, выходящем за рамки первого полученного на основе визуализации прогрессирования (фиг. 3В и 3С).

[0063] Что касается TFST, в группе приема абиратерона ацетата и олапариба было 183 пациента, получавших первую последующую терапию, а в группе приема абиратерона ацетата и плацебо - 221 пациент. Время до первой последующей терапии (за исключением лучевой терапии) определялось как время от рандомизации до даты начала первой последующей противораковой терапии после прекращения рандомизированного лечения или смерти по любой причине (в зависимости от того, что наступило раньше). Любой пациент, о смерти которого не было известно на момент анализа и о котором не было известно, что он получал последующую терапию, подвергался цензурированию в последний известный момент, если он не получал первую последующую терапию.

[0064] Что касается PFS2, в группе приема абиратерона ацетата и олапариба наблюдалось 70 явлений второго прогрессирования или смерти, а в группе приема абиратерона ацетата и плацебо - 94. Пациенты, у которых на момент анализа не наблюдались явления второго прогрессирования заболевания или смерти, а также пациенты, у которых наблюдалось второе прогрессирование или смерть после двух или нескольких пропущенных визитов, были отсеяны на последней поддающейся оценке

стадии, когда было известно, что они живы и не имеют второго прогрессирования заболевания.

[0065] Среди пациентов с измеримым заболеванием на исходном уровне ORR составляла 58,4% (94 из 161 пациента) в группе приема абиратерона ацетата и олапариба против 48,1% (77 из 160 пациентов) в группе приема абиратерона ацетата и плацебо (соотношение шансов, 1,60; 95% CI, 1,02 - 2,53).

[0066] Подтвержденный ответ по уровню PSA составлял 79,3% в группе приема абиратерона ацетата и олапариба и 69,2% в группе приема абиратерона ацетата и плацебо. Медиана времени до прогрессирования PSA не была достигнута по сравнению с 12,0 месяцами в группах приема абиратерона ацетата и олапариба и абиратерона ацетата и плацебо соответственно (HR 0,55, 95% CI 0,45 - 0,68).

[0067] *Сообщаемые пациентами исходы.* Среднее изменение по методу наименьших квадратов по сравнению с исходным значением общего балла FACT-P (функциональная оценка терапии рака предстательной железы) за все визиты составило -4,85 в группе приема абиратерона ацетата и олапариба против -4,03 в группе приема абиратерона ацетата и плацебо (разница -0,82; 95% CI, от -3,56 до 1,92), что позволяет предположить, что добавление олапариба к лечению абиратерона ацетатом не приводило к ухудшению качества жизни, связанного со здоровьем (HRQoL).

[0068] *Безопасность.* На момент окончания сбора данных медиана общей продолжительности воздействия составляла 17,5 месяцев для олапариба, 15,7 месяцев для плацебо, 18,2 месяцев для абиратерона ацетата в группе приема абиратерона ацетата и олапариба и 15,7 месяцев для абиратерона ацетата в группе приема абиратерона ацетата и плацебо.

[0069] Тремя наиболее распространенными нежелательными явлениями в группе приема абиратерона ацетата и олапариба являлись анемия, тошнота и усталость. Анемия являлась наиболее распространенным нежелательным явлением степени тяжести ≥ 3 , встречавшимся у 60 пациентов (15,1%) в группе приема абиратерона ацетата и олапариба и у 13 пациентов (3,3%) в группе приема абиратерона ацетата и плацебо.

[0070] Частота явлений, связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (инфаркт миокарда, застойная сердечная недостаточность и ишемический инсульт), была одинаковой между группами лечения. Более подробную информацию см. в таблице 2.

[0071] Было зарегистрировано 26 случаев (6,5% пациентов) тромбозов легочной артерии в группе приема абиратерона ацетата и олапариба и семь (1,8% пациентов) в группе приема абиратерона ацетата и плацебо; одно явление в группе приема абиратерона ацетата и олапариба было смертельным, но было сочтено не связанным с лечением (более

подробная информация в разделе Приложение). Тромбоэмболия легочной артерии привела к прекращению приема олапариба у восьми (2,0%) пациентов и к прекращению приема абиратерона ацетата у шести (1,5%) пациентов в группе приема абиратерона ацетата и олапариба; ни одно из явлений не привело к прекращению лечения. Тромбоз глубоких вен произошел у семи (1,8%) и трех (0,8%) пациентов в группах приема абиратерона ацетата и олапариба и абиратерона ацетата и плацебо соответственно.

[0072] О развитии миелодиспластического синдрома или острого миелоидного лейкоза не сообщалось. Сообщалось о 12 случаях (3,0% пациентов) новых первичных раковых заболеваний в группе приема абиратерона ацетата и олапариба и о 10 случаях (2,5% пациентов) в группе приема абиратерона ацетата и плацебо. У трех (0,8%) пациентов в каждой группе испытания наблюдался пневмонит (у одного в каждой группе наблюдалось интерстициальное заболевание легких).

[0073] Было зарегистрировано 33 случая (8,3% пациентов) COVID-19 в группе приема абиратерона ацетата и олапариба и 18 случаев (4,5% пациентов) в группе приема абиратерона ацетата и плацебо. Большинство пациентов являлись невакцинированными и были родом из Бразилии, Турции и США. Случаи со степенью тяжести ≥ 3 произошли у 17 (4,3%) и 8 (2,0%) пациентов, принимавших абиратерона ацетат и олапариб и абиратерона ацетат и плацебо соответственно.

Таблица 2. Нежелательные явления, возникшие после начала лечения (набор для анализа безопасности).*

Нежелательное явление	Абиратерон и олапариб (n=398)		Абиратерон и плацебо (n=396)	
	Все степени тяжести	Степень тяжести ≥ 3	Все степени тяжести	Степень тяжести ≥ 3
Любое нежелательное явление	387 (97,2)	188 (47,2)	376 (94,9)	152 (38,4)
Анемия [†]	183 (46,0)	60 (15,1)	65 (16,4)	13 (3,3)
Усталость или астения	148 (37,2)	9 (2,3)	112 (28,3)	6 (1,5)
Тошнота	112 (28,1)	1 (0,3)	50 (12,6)	1 (0,3)
Диарея	69 (17,3)	3 (0,8)	37 (9,3)	1 (0,3)
Запор	69 (17,3)	0	55 (13,9)	1 (0,3)
Боль в спине	68 (17,1)	3 (0,8)	73 (18,4)	4 (1,0)
Снижение аппетита	58 (14,6)	4 (1,0)	23 (5,8)	0
Рвота	52 (13,1)	4 (1,0)	36 (9,1)	1 (0,3)

Нежелательное явление	Абиратерон и олапариб (n=398)		Абиратерон и плацебо (n=396)	
	Все степени тяжести	Степень тяжести ≥ 3	Все степени тяжести	Степень тяжести ≥ 3
Артралгия	51 (12,8)	0	70 (17,7)	2 (0,5)
Гипертензия	50 (12,6)	14 (3,5)	65 (16,4)	13 (3,3)
Головокружение	43 (10,8)	0	25 (6,3)	0
Периферический отек	41 (10,3)	0	45 (11,4)	1 (0,3)
Инфекция мочевыводящих путей	41 (10,3)	8 (2,0)	31 (7,8)	4 (1,0)
Нежелательные явления, связанные с сердечной недостаточностью	6 (1,5)	НП	5 (1,3)	НП
Нежелательные явления, связанные с эмболией и тромбозом артерий	8 (2,0)	НП	10 (2,5)	НП
Любое серьезное нежелательное явление	135 (33,9)	НП	107 (27,0)	НП
Прерывание приема олапариба/плацебо по причине нежелательного явления	178 (44,7)	НП	100 (25,3)	НП
Прерывание приема абиратерона ацетата по причине нежелательного явления	131 (32,9)	НП	87 (22,0)	НП
Снижение дозы олапариба/плацебо по причине нежелательного явления	80 (20,1)	НП	22 (5,6)	НП
Снижение дозы абиратерона ацетата по причине нежелательного явления	10 (2,5)	НП	17 (4,3)	НП
Прекращение приема олапариба/плацебо по причине нежелательного явления	55 (13,8)	НП	31 (7,8)	НП

Нежелательное явление		Абиратерон и олапариб (n=398)		Абиратерон и плацебо (n=396)	
		Все	Степень	Все	Степень
		степени тяжести	тяжести ≥ 3	степени тяжести	тяжести ≥ 3
Прекращение приема абиратерона ацетата по причине нежелательного явления		34 (8,5)	НП	35 (8,8)	НП
Смерть в результате нежелательного явления		16 (4,0)	НП	17 (4,3)	НП

*Нежелательные явления, независимо от оценки причинно-следственной связи исследователями, отмечены для тех, которые произошли по меньшей мере у 10% пациентов в любой из групп лечения. Пациентов подсчитывали один раз для каждого типа нежелательных явлений. Включены нежелательные явления с датой начала или ухудшения в день или после даты приема первой дозы и до 30 дней включительно после прекращения рандомизированного лечения. †Категория анемии включает анемию, снижение уровня гемоглобина, снижение количества эритроцитов, снижение уровня гематокрита, эритропению, макроцитарную анемию, нормохромную анемию, нормохромную нормоцитарную анемию и нормоцитарную анемию. НП, не применимо

Обсуждение

[0074] При промежуточном анализе настоящее исследование достигло своей первичной цели, заключающейся в увеличении выживаемости без прогрессирования, полученной на основе визуализации, при применении абиратерона и олапариба по сравнению с абиратерона ацетатом и плацебо у пациентов, получающих лечение первой линии для лечения mCRPC. Продление выживаемости без прогрессирования, полученной на основе визуализации, было клинически значимым (на ~8-11 месяцев дольше, чем при применении абиратерона ацетата и плацебо), является самым продолжительным на сегодняшний день в этой популяции, а также превышает медиану общей выживаемости по результатам испытаний доцетаксела фазы III.

[0075] Активная контрольная группа приема абиратерона ацетата плюс преднизона/преднизолона и плацебо показала ожидаемые результаты; в исследовании COU-AA-302 у пациентов с прогрессирующим mCRPC, не получавших химиотерапию, медиана выживаемости без прогрессирования, полученной на основе радиографического исследования, при применении абиратерона ацетата составляла 16,5 месяцев (Ryan CJ *et al.* Lancet Oncol 2015;16:152-60). Эти данные сопоставимы с 16,6 месяцами, о которых

сообщалось в данном документе, что свидетельствует о том, что комбинация лечения абиратерона ацетатом и олапарибом значительно увеличила выживаемость без прогрессирования, полученную на основе визуализации, по сравнению с существующими стандартами лечения.

[0076] Наблюдалось клинически значимое улучшение выживаемости без прогрессирования, полученной на основе визуализации, во всех предварительно определенных подгруппах, включая подгруппы, разграниченные как получавшие доцетаксел или не получавшие ранее лечения доцетакселем на mHSPC-стадии заболевания, по типу метастазирования на исходном уровне и по статусу HRRm. Краткое описание результатов представлено в таблице 3.

Таблица 3. Исследовательский анализ подгруппы пропорциональных рисков Кокса (FAS) PFS, полученной на основе радиологического исследования (оценка исследователя).

Подгруппа		Олапариб 300 мг bd + абиратерона ацетат 1000 мг qd	Плацебо bd + абиратерона ацетат 1000 мг qd
Все пациенты^a			
Все пациенты	Количество явлений ^b /общее количество пациентов (%)	168/399 (42,1)	226/397 (56,9)
	Медиана rPFS (месяцев) (95% CI)	24,84 (20,47, 27,63)	16,59 (13,93, 19,22)
	HR (95% CI)	0,66 (0,54, 0,81)	
Факторы стратификации при рандомизации (IxRS)			
Очаг отдаленных метастазов: только кость	Количество явлений ^b /общее количество пациентов (%)	75/217 (34,6)	102/217 (47,0)
	Медиана rPFS (месяцев) (95% CI)	27,63 (24,11, NC)	22,18 (19,12, NC)
	HR (95% CI)	0,73 (0,54, 0,98)	
Очаг отдаленных метастазов: висцеральный	Количество явлений ^b /общее количество пациентов (%)	31/53 (58,5)	40/52 (76,9)
	Медиана rPFS (месяцев) (95% CI)	13,73 (8,57, NC)	10,91 (5,29, 13,80)
	HR (95% CI)	0,62 (0,39, 0,99)	
Очаг отдаленных	Количество явлений ^b /общее количество пациентов (%)	62/129 (48,1)	84/128 (65,6)

Подгруппа		Олапариб 300 мг bd + абиратерона ацетат 1000 мг qd	Плацебо bd + абиратерона ацетат 1000 мг qd
метастазов: другое	Медиана rPFS (месяцев) (95% CI)	20,47 (16,59, 27,66)	13,70 (11,07, 16,36)
	HR (95% CI)	0,62 (0,44, 0,85)	
Лечение доцетакселом на mHSPC- стадии	Количество явлений ^b /общее количество пациентов (%)	39/95 (41,1)	56/94 (59,6)
	Медиана rPFS (месяцев) (95% CI)	27,60 (16,46, NC)	13,83 (10,91, 19,19)
	HR (95% CI)	0,61 (0,40, 0,92)	
Отсутствие лечения доцетакселом на mHSPC- стадии	Количество явлений ^b /общее количество пациентов (%)	129/304 (42,4)	170/303 (56,1)
	Медиана rPFS (месяцев) (95% CI)	24,84 (20,47, 27,63)	16,82 (14,75, 19,45)
	HR (95% CI)	0,71 (0,56, 0,89)	
Характеристики на исходном уровне			
Возраст на момент рандомизации: менее 65 лет	Количество явлений ^b /общее количество пациентов (%)	47/130 (36,2)	59/97 (60,8)
	Медиана rPFS (месяцев) (95% CI)	NC (NC, NC)	16,36 (11,70, 20,27)
	HR (95% CI)	0,51 (0,35, 0,75)	
Возраст на момент рандомизации: 65 лет или более	Количество явлений ^b /общее количество пациентов (%)	121/269 (45,0)	167/300 (55,7)
	Медиана rPFS (месяцев) (95% CI)	21,95 (19,32, 25,17)	16,66 (13,93, 19,35)
	HR (95% CI)	0,78 (0,62, 0,98)	
Статус HRRm на основании теста ctDNA (FoundationOne Liquid CDx)			
HRRm ^c	Количество явлений ^b /общее количество пациентов (%)	42/98 (42,9)	66/100 (66,0)
	Медиана rPFS (месяцев) (95% CI)	NC (NC, NC)	13,63 (9,30, 16,59)
	HR (95% CI)	0,54 (0,36, 0,79)	

Подгруппа		Олапариб 300 мг bd + абиратерона ацетат 1000 мг qd	Плацебо bd + абиратерона ацетат 1000 мг qd
HRRm отсутствует^d	Количество явлений ^b /общее количество пациентов (%)	117/269 (43,5)	147/267 (55,1)
	Медиана rPFS (месяцев) (95% CI)	24,11 (19,35, 27,63)	18,96 (14,16, 21,19)
	HR (95% CI)	0,76 (0,59, 0,97)	
Статус HRRm неизвестен^c	Количество явлений ^b /общее количество пациентов (%)	9/32 (28,1)	13/30 (43,3)
	Медиана rPFS (месяцев) (95% CI)	NC (NC, NC)	NC (NC, NC)
	HR (95% CI)	0,62 (0,26, 1,44)	
Статус HRRm на основании анализа опухолевой ткани (FoundationOne CDx)			
HRRm^c	Количество явлений ^b /общее количество пациентов (%)	22/62 (35,5)	37/56 (66,1)
	Медиана rPFS (месяцев) (95% CI)	NC (NC, NC)	16,62 (10,84, 19,38)
	HR (95% CI)	0,44 (0,26, 0,74)	
HRRm отсутствует^d	Количество явлений ^b /общее количество пациентов (%)	94/207 (45,4)	113/210 (53,8)
	Медиана rPFS (месяцев) (95% CI)	22,54 (17,58, 27,60)	16,59 (13,83, 21,19)
	HR (95% CI)	0,81 (0,62, 1,07)	
Статус HRRm неизвестен^c	Количество явлений ^b /общее количество пациентов (%)	52/130 (40,0)	76/131 (58,0)
	Медиана rPFS (месяцев) (95% CI)	24,84 (17,48, NC)	16,39 (13,77, 21,88)
	HR (95% CI)	0,64 (0,45, 0,90)	
^a HR и 95% CI, полученные с помощью модели пропорциональных рисков Кокса, которая применялась для первичного анализа. HR менее 1 свидетельствует в пользу применения олапариба+абиратерона ацетата. CI рассчитывается с использованием способа профильной правдоподобности;			

Подгруппа	Олапариб 300 мг bd + абиратерона ацетат 1000 мг qd	Плацебо bd + абиратерона ацетат 1000 мг qd
<p>^b Прогрессирование, которое оценивал исследователь, определяется согласно RECIST 1.1 и/или PCWG-3 или смертью (от любой причины при отсутствии прогрессирования) независимо от того, отказался ли пациент от рандомизированной терапии или получал другую противораковую терапию до прогрессирования. Анализ каждой подгруппы осуществляли с применением модели пропорциональных рисков Кокса, которая содержит условие лечения, фактора и взаимодействия лечения и фактора.</p> <p>^c Определяется как любая выявленная вредоносная или предположительно вредоносная мутация гена HRR.</p> <p>^d Определяется как отсутствие вредоносных или предположительно вредоносных мутаций гена HRR.</p> <p>^e Тест не удался/образец не проанализирован.</p> <p>bd - Дважды в день; CDx - сопутствующая диагностика; CI - доверительный интервал; ctDNA - циркулирующая опухолевая ДНК; DCO - момент прекращения сбора данных; FAS - полный набор анализа; HR - соотношение рисков; HRRm - мутация гена репарации путем гомологичной рекомбинации; NC - не рассчитано; qd - один раз в день; rPFS - выживаемость без прогрессирования, полученная на основе радиологического исследования.</p>		

[0077] Испытание фазы II ингибитора PARP велпариба в комбинации с абиратерона ацетатом по сравнению с абиратерона ацетатом не выявило существенной разницы в эффективности для пациентов с mCRPC, если велпариб добавляли к лечению абиратерона ацетатом (Hussain M et al. J Clin Oncol 2018;36:991-9). Данные настоящего исследования свидетельствуют о пользе выживаемости без прогрессирования, полученной на основе визуализации, у пациентов, не отобранных по HRRm, и подтверждают пользу лечения в подгруппах HRRm и без HRRm.

[0078] Ретроспективный анализ продемонстрировал сильную корреляцию между PFS2 и общей выживаемостью, что поддерживает применения PFS2 для оценки долгосрочной клинической пользы, когда общая выживаемость не может быть оценена. Несмотря на то, что завершенность данных по общей выживаемости составляла 28,6%, наблюдалась тенденция к улучшению общей выживаемости при использовании олапариба и абиратерона ацетата, а результаты в отношении PFS2 свидетельствовали в пользу долгосрочного улучшения исходов эффективности. Кривые Каплана-Мейера для обеих конечных точек

демонстрируют схожий паттерн, причем разделение происходит раньше по времени до выживаемости без второго прогрессирования или смерти.

[0079] В группе приема абиратерона ацетата и олапариба наблюдалось больше нежелательных явлений, в частности, анемия. Однако профиль нежелательных явлений при приеме абиратерона ацетата и олапариба соответствовал их известным индивидуальным профилям токсичности и не предполагает, что комбинированная терапия повышает токсичность какого-либо из лекарственных средств. В испытании фазы II абиратерона ацетата и олапариба по сравнению с абиратерона ацетатом и плацебо при mCRPC у большего числа пациентов наблюдались явления со стороны сердечно-сосудистой системы в группе приема абиратерона ацетата и олапариба. Обнадеживает то, что в настоящем исследовании разницы в количестве явлений со стороны сердечно-сосудистой системы не наблюдалось, что позволяет предположить, что наблюдавшийся ранее дисбаланс мог быть связан с небольшим размером популяции в испытании фазы II. Между группами исследования наблюдался численный дисбаланс явлений, связанных с легочными заболеваниями, и одно явление было смертельным в группе приема абиратерона ацетата и олапариба, но ни одно из явлений не привело к прекращению лечения олапарибом или абиратерона ацетатом. Явления, связанные с легочными заболеваниями, наблюдались в испытаниях в отношении других ингибиторов PARP при mCRPC (в исследовании TALAPRO-1 у 6% пациентов произошла тромбоэмболия легочной артерии). Подобного дисбаланса явлений, связанных с легочными заболеваниями, не наблюдалось в испытаниях в отношении олапариба в других типах опухолей. В настоящее время механизм этого эффекта в популяции mCRPC неизвестен.

[0080] По данным промежуточного анализа абиратерона ацетат и олапариб приводили к значительно более длительной выживаемости без прогрессирования, полученной на основе визуализации, чем абиратерона ацетат и плацебо у пациентов с mCRPC, включенных в исследование независимо от статуса HRRm, которые не получали лечения в рамках первой линии. TFST, PFS2, положительная тенденция в отношении общей выживаемости в этом промежуточном наборе данных и исследовательские конечные точки ORR и PSA еще больше подтверждают преимущество абиратерона ацетата и олапариба над абиратерона ацетатом и плацебо в общей популяции пациентов, сформированной в соответствии с назначенным лечением. Хотя в группе приема абиратерона ацетата и олапариба наблюдалось больше нежелательных явлений, они соответствовали ожиданиям для отдельных лекарственных средств, и в целом поддавались контролю с помощью прерывания и снижения дозы, при этом не было отмечено ухудшения HRQoL. Эти результаты демонстрируют клиническую пользу олапариба в комбинации с абиратерона

ацетатом в широкой, не отобранной по HRRm, популяции пациентов с mCRPC. Такой комбинированный терапевтический эффект может потенциально изменить клиническую практику при лечении mCRPC в рамках первой линии.

[0081] Понятно, что описанные в данном документе примеры и варианты осуществления предназначены только для иллюстративных целей и что различные модификации или изменения с их учетом будут предложены специалистам в данной области техники и должны быть включены в сущность и содержание данной заявки, а также объем прилагаемой формулы изобретения. Все публикации, патенты и патентные заявки, процитированные в данном документе, включены в данный документ посредством ссылки для всех целей.

Формула изобретения

1. Способ лечения метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы (mCRPC) у субъекта, где субъект ранее не подвергался лечению, причем способ включает:

введение субъекту терапевтически эффективного количества 4-[(3-{[4-(циклопропанкарбонил)пиперазин-1-ил]карбонил}-4-фторфенил)метил]-2H-фталазин-1-она (олапариба) или его соли, гидрата, сольвата или пролекарства;

введение субъекту терапевтически эффективного количества (3 β)-17-(3-пиридинил)андроста-5,16-диен-3-илацетата (абиратерона ацетата) или его соли,

где выживаемость без прогрессирования выше на по меньшей мере 6 месяцев, чем у субъектов, получающих только абиратерона ацетат.

2. Способ по п. 1, где субъект ранее не получал химиотерапию на основе таксана.

3. Способ по п. 2, где химиотерапия на основе таксана представлена доцетакселом.

4. Способ по любому из пп. 1-3, где субъект ранее не получал химиотерапию новым гормональным средством, где необязательно новое гормональное средство представляет собой энзалутамид или абиратерона ацетат или их соль.

5. Способ по любому из пп. 1-4, где рак метастазировал в кость и/или лимфатические узлы.

6. Способ по любому из пп. 1-5, где метастазирование является висцеральным.

7. Способ по любому из пп. 1-6, где раковые клетки являются клетками дикого типа по одному или нескольким генам репарации путем гомологичной рекомбинации (HRR).

8. Способ по любому из пп. 1-6, где раковые клетки содержат одну или несколько мутаций гена HRR.

9. Способ по п. 8, где мутация гена HRR выбрана из мутации генов *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *BRIP1*, *BARD1*, *CDK12*, *CHEK1*, *CHEK2*, *FANCL*, *PALB2*, *PPP2R2A*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D* и *RAD54L*; или где раковые клетки содержат мутацию генов *BRCA1*, *BRCA2* и/или *ATM*; или где раковые клетки содержат мутацию генов *BRCA1* и/или *BRCA2*.

10. Способ по любому из пп. 1-6, где рак характеризуется диким типом по одной или нескольким мутациям гена HRR и где субъект ранее не получал доцетаксела.

11. Способ по любому из пп. 1-10, где терапевтически эффективное количество олапариба составляет в диапазоне от приблизительно 400 до 800 мг в день.

12. Способ по любому из пп. 1-10, где терапевтически эффективное количество олапариба составляет приблизительно 600 мг в день.

13. Способ по любому из пп. 1-10, где терапевтически эффективное количество олапариба составляет приблизительно 300 мг дважды в день.

14. Способ по любому из пп. 1-13, где терапевтически эффективное количество абиратерона ацетата или его соли составляет в диапазоне от приблизительно 500 до 1500 мг в день.

15. Способ по любому из пп. 1-13, где терапевтически эффективное количество абиратерона ацетата или его соли составляет в диапазоне от приблизительно 800 до 1200 мг в день.

16. Способ по любому из пп. 1-13, где терапевтически эффективное количество абиратерона ацетата или его соли составляет приблизительно 1000 мг в день, необязательно вводимых перорально один раз в день.

17. Способ по любому из пп. 1-16, дополнительно включающий введение преднизона или преднизолона в количестве приблизительно 10 мг ежедневно, необязательно в количестве приблизительно 5 мг дважды в день.

18. Способ по любому из пп. 1-17, где выживаемость без прогрессирования на приблизительно 6-18 месяцев выше, или на приблизительно 6-14 месяцев выше, или на приблизительно 6-12 месяцев выше.

19. Способ по любому из пп. 1-17, где выживаемость без прогрессирования на приблизительно 8-18 месяцев выше, или на приблизительно 8-14 месяцев выше, или на приблизительно 8-12 месяцев выше.

20. Способ по любому из пп. 1-19, дополнительно включающий отбор субъекта на основании предшествующего лечения перед введением олапариба и абиратерона ацетата или их соли.

21. Способ по п. 20, где отбор не предусматривает стадию отбора в отношении статуса мутаций гена HRR при раке.

22. Олапариб или его соль, гидрат, сольват или пролекарство для применения в лечении рака предстательной железы у субъекта, где указанное лечение включает отдельное, последовательное или одновременное введение указанного олапариба или его гидрата, сольвата или пролекарства и абиратерона ацетата или его соли указанному субъекту, где субъект не был отобран в отношении мутаций гена HRR при раке.

23. Олапариб для применения по п. 22, где субъект характеризуется выживаемостью без прогрессирования, которая на по меньшей мере приблизительно 6 месяцев выше, чем у субъектов, получающих только абиратерона ацетат или его соль.

24. Олапариб для применения по п. 22 или п. 23, где рак метастазировал.

25. Олапариб для применения по п. 24, где метастазирование распространяется в кость и/или лимфатические узлы.

26. Олапариб для применения по п. 24, где метастазирование является висцеральным.

27. Олапариб для применения по любому из пп. 22-26, где рак представляет собой mCRPC.

28. Олапариб для применения по любому из пп. 22-27, где раковые клетки являются клетками дикого типа по одному или нескольким генам HRR.

29. Олапариб для применения по любому из пп. 22-26, где раковые клетки содержат одну или несколько мутаций гена HRR.

30. Олапариб для применения по любому из пп. 22-26, где рак представляет собой mCRPC, содержащий одну или несколько мутаций гена HRR.

31. Олапариб для применения по п. 29 или п. 30, где мутация гена HRR выбрана из мутации генов *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *BRIP1*, *BARD1*, *CDK12*, *CHEK1*, *CHEK2*, *FANCL*, *PALB2*, *PPP2R2A*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D* и *RAD54L*; или где раковые клетки содержат мутацию генов *BRCA1*, *BRCA2* и/или *ATM*; или где раковые клетки содержат мутацию генов *BRCA1* и/или *BRCA2*.

32. Олапариб для применения по любому из пп. 22-31, где рак предстательной железы представляет собой mCRPC, а субъект ранее не подвергался лечению.

33. Олапариб для применения по п. 32, где субъект ранее не получал химиотерапию на основе таксана, где необязательно химиотерапия на основе таксана представлена доцетакселом.

34. Олапариб для применения по любому из пп. 22-33, где субъект ранее не получал химиотерапию новым гормональным средством, где необязательно новое гормональное средство представляет собой абиратерона ацетат или его соль.

35. Олапариб для применения по любому из пп. 22-31, где субъект ранее получал химиотерапию на основе таксана.

36. Олапариб для применения по любому из пп. 22-31, где субъект ранее получал химиотерапию новым гормональным средством, где необязательно новое гормональное средство представляет собой энзалутамид или абиратерона ацетат или их соль.

37. Олапариб для применения по любому из пп. 22-28, где рак представляет собой mCRPC, который характеризуется диким типом в отношении одной или нескольких мутаций гена HRR, и где субъект ранее не получал доцетаксела.

38. Олапариб для применения по любому из пп. 22-37, вводимый в количестве в диапазоне от приблизительно 400 до 800 мг в день.

39. Олапариб для применения по любому из пп. 22-37, вводимый в количестве приблизительно 600 мг ежедневно.

40. Олапариб для применения по любому из пп. 22-37, вводимый в количестве приблизительно 300 мг дважды в день.

41. Олапариб для применения по любому из пп. 22-40, где абиратерон вводят в количестве в диапазоне от приблизительно 500 до 1500 мг ежедневно.

42. Олапариб для применения по любому из пп. 22-40, где абиратерон вводят в количестве в диапазоне от приблизительно 800 до 1200 мг ежедневно.

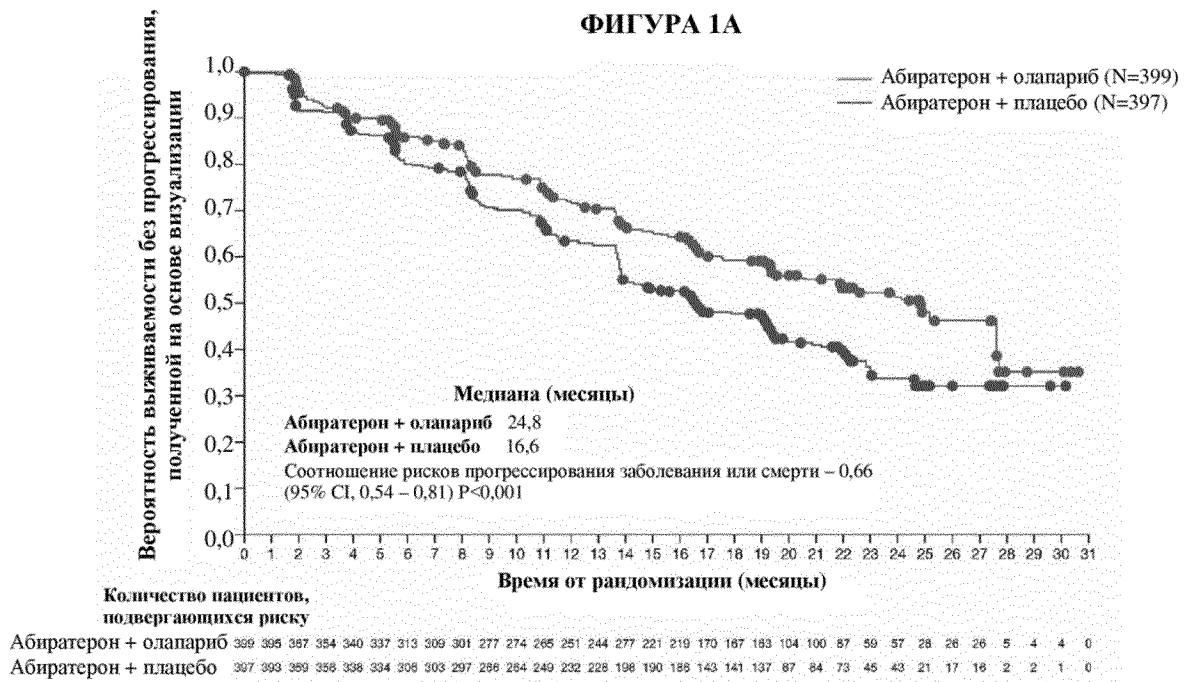
43. Олапариб для применения по любому из пп. 22-40, где абиратерон вводят в количестве приблизительно 1000 мг ежедневно, необязательно вводят перорально один раз в день.

44. Олапариб для применения по любому из пп. 22-43, дополнительно предусматривающий введение преднизона или преднизолона в количестве приблизительно 10 мг ежедневно, необязательно в количестве приблизительно 5 мг дважды в день.

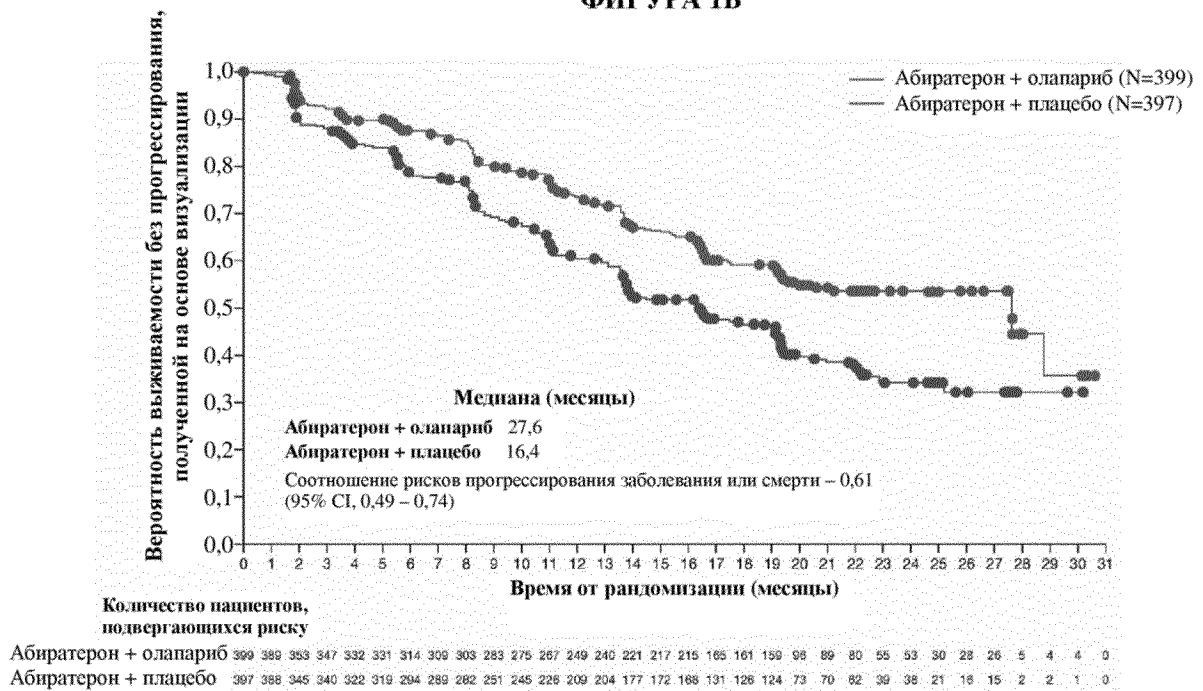
45. Олапариб для применения по любому из пп. 23-44, где выживаемость без прогрессирования на приблизительно 6-18 месяцев выше, или на приблизительно 6-14 месяцев выше, или на приблизительно 6-12 месяцев выше.

46. Олапариб для применения по любому из пп. 23-44, где выживаемость без прогрессирования на приблизительно 8-18 месяцев выше, или на приблизительно 8-14 месяцев выше, или на приблизительно 8-12 месяцев выше.

ФИГУРА 1А

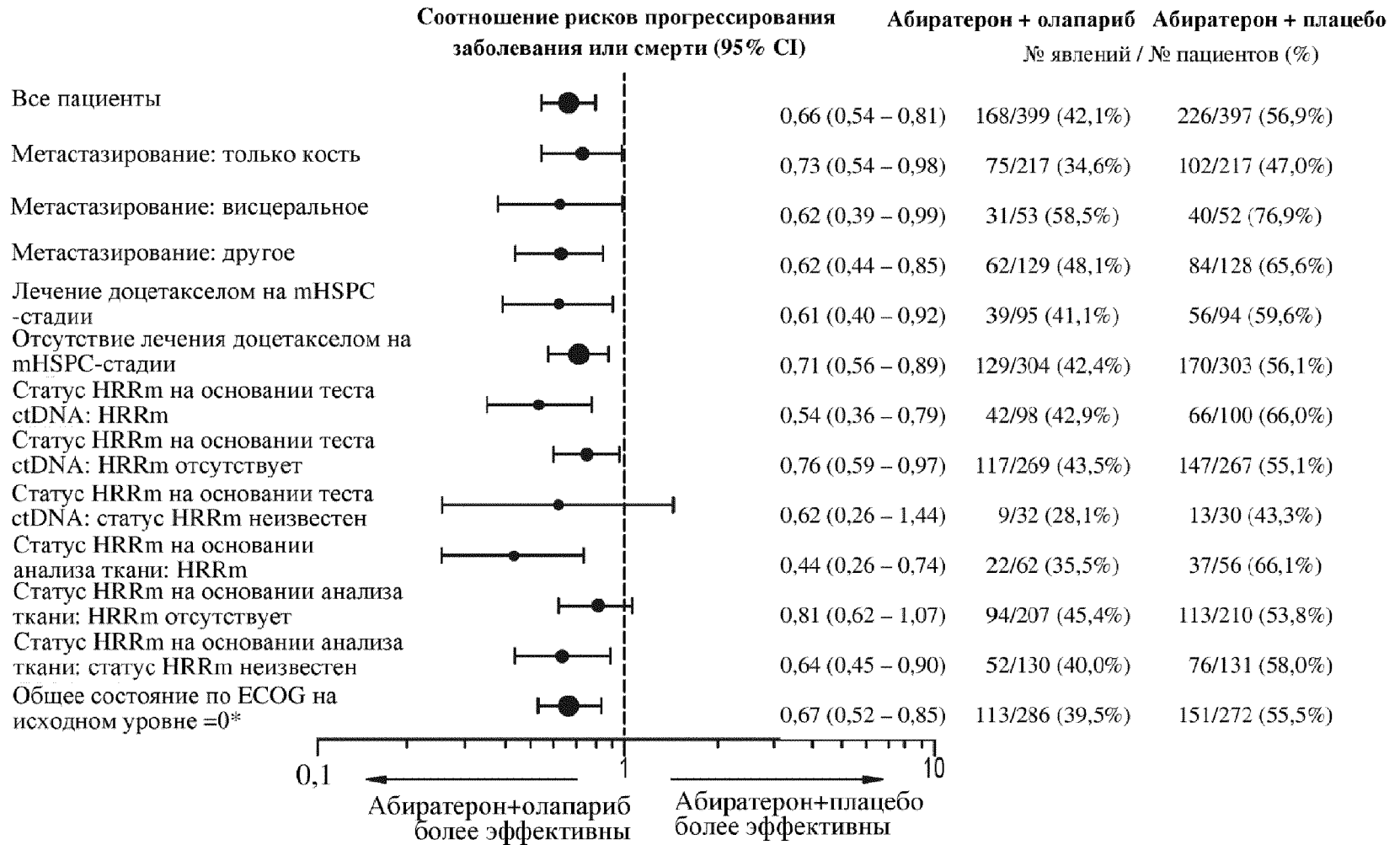


ФИГУРА 1В

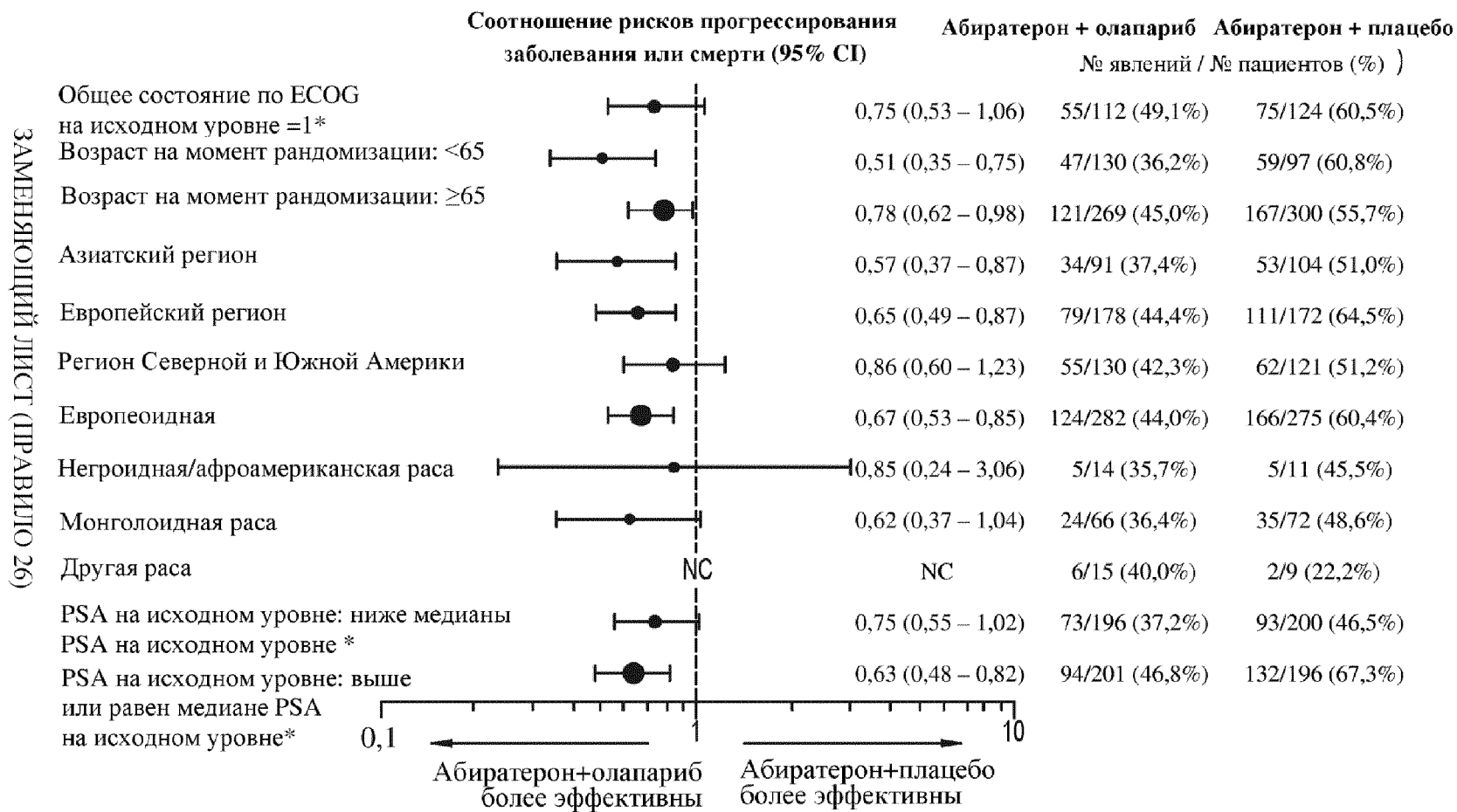


ФИГУРА 2

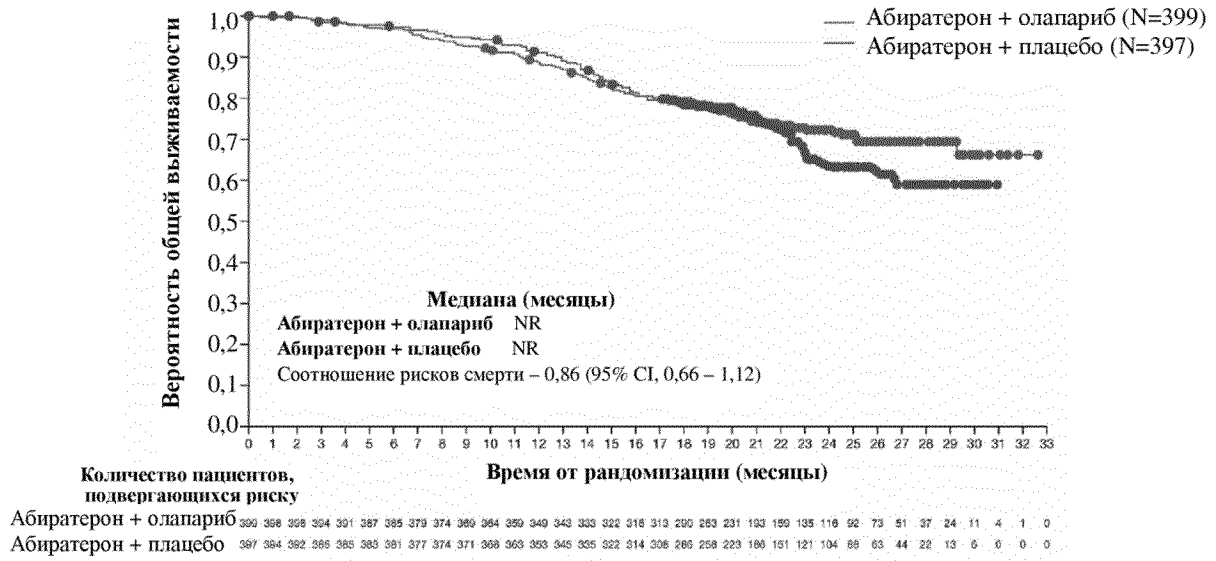
ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ (ПРАВИЛО 26)



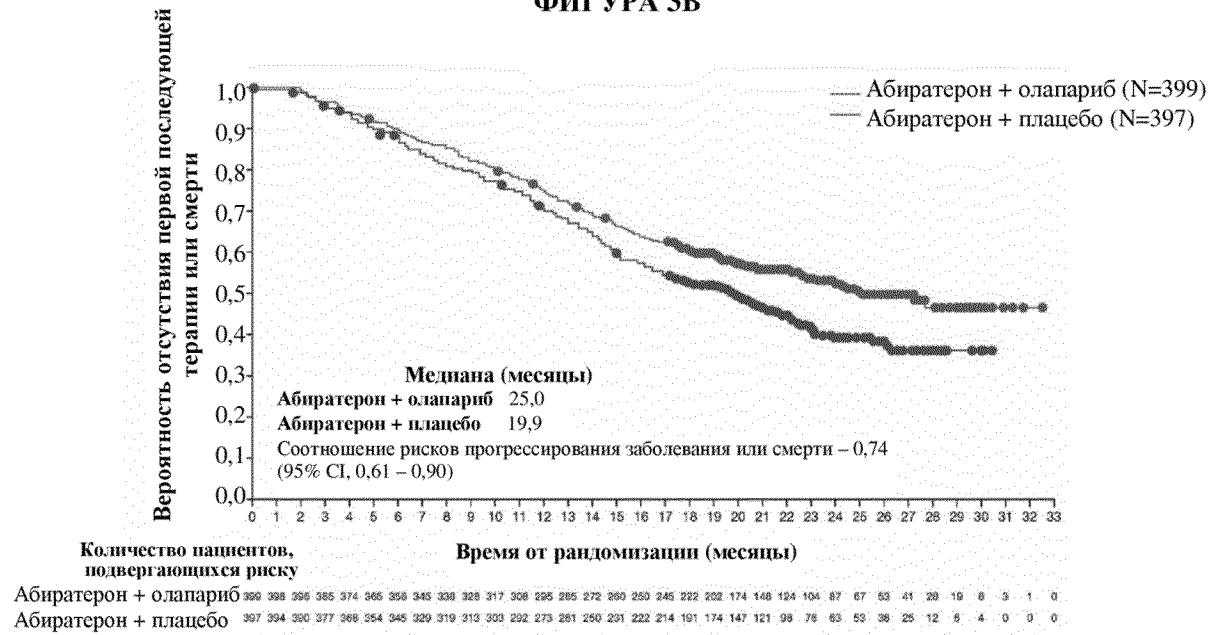
ФИГУРА 2 (ПРОДОЛЖЕНИЕ)



ФИГУРА 3А



ФИГУРА 3В



ФИГУРА 3С

