



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 118829430 A

(43) 申请公布日 2024. 10. 22

(21) 申请号 202380021612.6

(22) 申请日 2023.02.14

(30) 优先权数据

63/268026 2022.02.15 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.08.13

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2023/053555 2023.02.14

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/156357 EN 2023.08.24

(71) 申请人 阿斯利康(瑞典)有限公司

地址 瑞典南泰利耶

(72) 发明人 康金玉

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

专利代理师 郭慧 彭昶

(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)

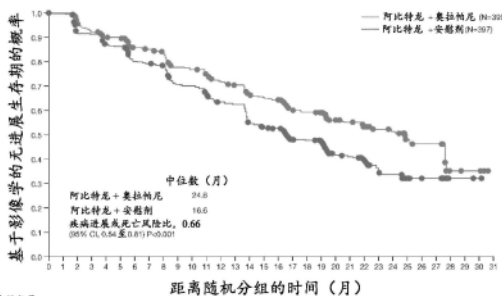
权利要求书3页 说明书18页 附图5页

(54) 发明名称

治疗前列腺癌的方法

(57) 摘要

本披露内容涉及治疗受试者的前列腺癌的方法。更特别地,本披露内容涉及用于通过向受试者施用奥拉帕尼和乙酸阿比特龙酯或其盐来治疗前列腺癌例如转移性去势抵抗性前列腺癌的方法。



1. 一种治疗受试者的转移性去势抵抗性前列腺癌 (mCRPC) 的方法, 其中所述受试者是初次治疗的, 所述方法包括:

向所述受试者施用治疗有效量的4-[(3-{[4-(环丙烷-羰基)哌嗪-1-基]羰基}-4-氟苯基)甲基]-2H-酞嗪-1-酮(奥拉帕尼)或其盐、水合物、溶剂合物或前药;

向所述受试者施用治疗有效量的(3 β)-17-(3-吡啶基)雄甾-5,16-二烯-3-基乙酸酯(乙酸阿比特龙酯)或其盐,

其中与接受单独的乙酸阿比特龙酯的受试者相比, 无进展生存期延长至少约6个月。

2. 根据权利要求1所述的方法, 其中所述受试者先前没有接受过基于紫杉烷的化学疗法。

3. 根据权利要求2所述的方法, 其中所述基于紫杉烷的化学疗法为多西他赛。

4. 根据权利要求1-3中任一项所述的方法, 其中所述受试者先前没有接受过新激素剂化学疗法, 任选地其中所述新激素剂为恩杂鲁胺或乙酸阿比特龙酯或其盐。

5. 根据权利要求1-4中任一项所述的方法, 其中所述癌转移到骨和/或淋巴结。

6. 根据权利要求1-5中任一项所述的方法, 其中所述转移是内脏转移。

7. 根据权利要求1-6中任一项所述的方法, 其中所述癌细胞在一个或多个同源重组修复(HRR)基因处是野生型的。

8. 根据权利要求1-6中任一项所述的方法, 其中所述癌细胞包含一个或多个HRR基因突变。

9. 根据权利要求8所述的方法, 其中所述HRR基因突变选自BRCA1、BRCA2、ATM、BRIP1、BARD1、CDK12、CHEK1、CHEK2、FANCL、PALB2、PPP2R2A、RAD51B、RAD51C、RAD51D和RAD54L基因突变; 或者其中所述癌细胞包含BRCA1、BRCA2和/或ATM基因突变; 或者其中所述癌细胞包含BRCA1和/或BRCA2基因突变。

10. 根据权利要求1-6中任一项所述的方法, 其中所述癌在一个或多个HRR基因突变处是野生型的, 并且其中所述受试者先前没有接受过多西他赛。

11. 根据权利要求1至10中任一项所述的方法, 其中所述奥拉帕尼的治疗有效量在每天约400mg至800mg的范围内。

12. 根据权利要求1至10中任一项所述的方法, 其中所述奥拉帕尼的治疗有效量为每天约600mg。

13. 根据权利要求1至10中任一项所述的方法, 其中所述奥拉帕尼的治疗有效量为约300mg, 每天两次。

14. 根据权利要求1至13中任一项所述的方法, 其中所述乙酸阿比特龙酯或其盐的治疗有效量在每天约500mg至1500mg的范围内。

15. 根据权利要求1至13中任一项所述的方法, 其中所述乙酸阿比特龙酯或其盐的治疗有效量在每天约800mg至1200mg的范围内。

16. 根据权利要求1至13中任一项所述的方法, 其中所述乙酸阿比特龙酯或其盐的治疗有效量为每天约1000mg, 任选地每天一次口服施用。

17. 根据权利要求1至16中任一项所述的方法, 所述方法进一步包括施用强的松或泼尼松龙, 量为每天约10mg, 任选地量为约5mg, 每天两次。

18. 根据权利要求1至17中任一项所述的方法, 其中无进展生存期延长约6个月至18个

月,或延长约6个月至14个月,或延长约6个月至12个月。

19.根据权利要求1至17中任一项所述的方法,其中无进展生存期延长约8个月至18个月,或延长约8个月至14个月,或延长约8个月至12个月。

20.根据权利要求1至19中任一项所述的方法,所述方法进一步包括在施用奥拉帕尼和乙酸阿比特龙酯或其盐之前,基于既往治疗来选择所述受试者。

21.根据权利要求20所述的方法,其中选择不包括根据所述癌的HRR基因突变状况进行选择步骤。

22.用于在受试者的前列腺癌治疗中使用的奥拉帕尼或其盐、水合物、溶剂合物或前药,其中所述治疗包括将所述奥拉帕尼或其水合物、溶剂合物或前药与乙酸阿比特龙酯或其盐单独、顺序或同时施用于所述受试者,其中所述受试者不是针对所述癌的HRR基因突变进行选择的。

23.根据权利要求22所述用于使用的奥拉帕尼,其中与接受单独的乙酸阿比特龙酯或其盐的受试者相比,所述受试者的无进展生存期延长至少约6个月。

24.根据权利要求22或权利要求23所述用于使用的奥拉帕尼,其中所述癌已经转移。

25.根据权利要求24所述用于使用的奥拉帕尼,其中所述转移为转移至骨和/或淋巴结。

26.根据权利要求24所述用于使用的奥拉帕尼,其中所述转移是内脏转移。

27.根据权利要求22至26中任一项所述用于使用的奥拉帕尼,其中所述癌是mCRPC。

28.根据权利要求22至27中任一项所述用于使用的奥拉帕尼,其中所述癌细胞在一个或多个HRR基因处是野生型的。

29.根据权利要求22至26中任一项所述用于使用的奥拉帕尼,其中所述癌细胞包含一个或多个HRR基因突变。

30.根据权利要求22至26中任一项所述用于使用的奥拉帕尼,其中所述癌是包含一个或多个HRR基因突变的mCRPC。

31.根据权利要求29或30所述用于使用的奥拉帕尼,其中所述HRR基因突变选自BRCA1、BRCA2、ATM、BRIP1、BARD1、CDK12、CHEK1、CHEK2、FANCL、PALB2、PPP2R2A、RAD51B、RAD51C、RAD51D和RAD54L基因突变;或者其中所述癌细胞包含BRCA1、BRCA2和/或ATM基因突变;或者其中所述癌细胞包含BRCA1和/或BRCA2基因突变。

32.根据权利要求22至31中任一项所述用于使用的奥拉帕尼,其中所述前列腺癌是mCRPC,并且所述受试者是初次治疗的。

33.根据权利要求32所述用于使用的奥拉帕尼,其中所述受试者先前没有接受过基于紫杉烷的化学疗法,任选地其中所述基于紫杉烷的化学疗法是多西他赛。

34.根据权利要求22至33中任一项所述用于使用的奥拉帕尼,其中所述受试者先前没有接受过新激素剂化学疗法,任选地其中所述新激素剂是乙酸阿比特龙酯或其盐。

35.根据权利要求22至31中任一项所述用于使用的奥拉帕尼,其中所述受试者先前接受过基于紫杉烷的化学疗法。

36.根据权利要求22至31中任一项所述用于使用的奥拉帕尼,其中所述受试者先前接受过新激素剂化学疗法,任选地其中所述新激素剂是恩杂鲁胺或乙酸阿比特龙酯或其盐。

37.根据权利要求22至28中任一项所述用于使用的奥拉帕尼,其中所述癌是在一个或

多个HRR基因突变处为野生型的mCRPC,并且其中所述受试者先前没有接受过多西他赛。

38.根据权利要求22至37中任一项所述用于使用的奥拉帕尼,将其以每天约400mg至800mg范围内的量施用。

39.根据权利要求22至37中任一项所述用于使用的奥拉帕尼,将其以每天约600mg的量施用。

40.根据权利要求22至37中任一项所述用于使用的奥拉帕尼,将其以约300mg的量施用,每天两次。

41.根据权利要求22至40中任一项所述用于使用的奥拉帕尼,其中将阿比特龙以每天约500mg至1500mg范围内的量施用。

42.根据权利要求22至40中任一项所述用于使用的奥拉帕尼,其中将阿比特龙以每天约800mg至1200mg范围内的量施用。

43.根据权利要求22至40中任一项所述用于使用的奥拉帕尼,其中将阿比特龙以每天约1000mg的量施用,任选地每天一次口服施用。

44.根据权利要求22至43中任一项所述用于使用的奥拉帕尼,进一步包括施用强的松或泼尼松龙,量为每天约10mg,任选地量为约5mg,每天两次。

45.根据权利要求23至44中任一项所述用于使用的奥拉帕尼,其中无进展生存期延长约6个月至18个月,或延长约6个月至14个月,或延长约6个月至12个月。

46.根据权利要求23至44中任一项所述用于使用的奥拉帕尼,其中无进展生存期延长约8个月至18个月,或延长约8个月至14个月,或延长约8个月至12个月。

治疗前列腺癌的方法

发明背景

技术领域

[0002] 本披露内容涉及治疗受试者的前列腺癌的方法。更特别地,本披露内容涉及用于通过向受试者施用奥拉帕尼(olaparib)和阿比特龙(abiraterone)来治疗前列腺癌例如转移性去势抵抗性前列腺癌的方法。

背景技术

[0003] 转移性去势抵抗性前列腺癌(mCRPC)是预后不良的分子异质性疾病。高达30%的mCRPC患者的肿瘤含有有害的DNA损伤修复基因畸变。在这些最常见的变异中,BRCA1和BRCA2是特征明确的同源重组修复(HRR)基因,并且ATM间接发挥作用以检测DNA损伤和激活HRR。这些基因和其他在HRR中起直接或间接作用的基因的功能失去变异与更具侵袭性的前列腺癌相关。

[0004] 尽管有证据表明患者间存在显著的基因组异质性,但分子分层治疗目前并不是转移性前列腺癌的治疗标准。大多数晚期前列腺癌的治疗策略靶向雄激素受体信号传导;基于紫杉烷的化学疗法和放射性药物也获批准。虽然这些药物在过去十年中改善了预后,但转移性前列腺癌仍然始终是致命的,迫切需要新的涉及分子分层的治疗策略。

[0005] 转移性前列腺癌的基因组研究已经鉴定了许多潜在可作用的复发性基因组畸变,包括20%至25%的病例中DNA修复基因的功能失去变异,例如HRR基因缺陷。HRR基因变异赋予前列腺癌和其他癌症对聚(腺苷二磷酸-核糖)聚合酶(PARP)抑制的敏感性。据报告,PARP抑制剂奥拉帕尼对携带HRR基因变异的mCRPC患者具有抗肿瘤活性。对PARP抑制的应答可能通过多种机制发生,这些机制包括PARP捕获、复制叉的物理障碍从而导致DNA双链断裂和HRR缺陷。

[0006] 目前mCRPC的一线治疗方案主要包括下一代激素类药物(NHA)阿比特龙和恩杂鲁胺(enzalutamide),以及基于紫杉烷的化学疗法,这取决于患者在最初诊断后接受的治疗类型。尽管报告了这些药物的临床活性,但总生存期约为3年,而5年生存率约为30%。在现实生活中,约50%的mCRPC患者仅接受一种延长生命的疗法。

[0007] 因此,仍然需要能显著延迟前列腺癌进展和复发并潜在地提高前列腺癌治愈率的治疗。

发明内容

[0008] 本披露内容的一个方面提供了用于治疗受试者的前列腺癌的方法。这样的方法包括向受试者施用治疗有效量的4-[(3-{[4-(环丙烷-羰基)哌嗪-1-基]羰基}-4-氟苯基)甲基]-2H-酞嗪-1-酮(奥拉帕尼)或其盐、水合物、溶剂合物或前药;以及向受试者施用治疗有效量的(3 β)-17-(3-吡啶基)雄甾-5,16-二烯-3-基乙酸酯(乙酸阿比特龙酯(abiraterone acetate))或其盐、水合物或溶剂合物。

[0009] 本披露内容的另一方面提供了奥拉帕尼或其盐、水合物、溶剂合物或前药用于治疗受试者的前列腺癌,其中所述治疗包括向所述受试者施用所述奥拉帕尼或其盐、水合物、

溶剂合物或前药以及乙酸阿比特龙酯或其盐、水合物或溶剂合物。

[0010] 在本披露内容的方法、用途和组合物的某些实施例中,与接受单独的乙酸阿比特龙酯的受试者相比,接受奥拉帕尼或其盐、水合物、溶剂合物或前药以及阿比特龙或其盐、水合物或溶剂合物的患者的无进展生存期延长至少约6个月。

[0011] 在本披露内容的方法、用途和组合物的某些实施例中,前列腺癌是mCRPC,并且受试者是初次治疗的。

[0012] 在本披露内容的方法、用途和组合物的某些实施例中,受试者不是针对癌的同源重组修复(HRR)基因突变进行选择。

[0013] 根据以下的详细描述以及所附权利要求,将更全面地理解本发明的这些和其他特征以及优点。应注意权利要求的范围由其中的叙述定义,而不是由本说明书中阐述的特征和优点的具体讨论定义。

附图说明

[0014] 包含附图以提供对本披露内容的组合物和方法的进一步理解,这些附图被并入并构成本说明书的一部分。附图说明了本披露内容的一个或多个实施例,并且与说明书共同用于解释本披露内容的原理和操作。

[0015] 图1A提供了针对实例中提供的研究中的患者,由研究者评估得到的基于影像学的无进展生存期(PFS)的卡普兰-梅尔(Kaplan-Meier)估计值。

[0016] 图1B提供了针对实例中提供的研究中的患者,由盲法独立中心评审得到的基于影像学的PFS的卡普兰-梅尔估计值。

[0017] 图2提供了针对实例中提供的研究中的患者,由研究者评估得到的基于影像学的PFS的预先规定的亚组分析的森林图。所进行的分析包括在主要汇集策略中选择的分层因素作为协变量。使用Cox比例风险模型进行每个亚组分析,该模型包含治疗期限、因素和因素相互作用的处理。风险比<1意味着接受奥拉帕尼和乙酸阿比特龙酯的患者组的进展风险较低。圆圈的大小与事件的数量成正比。任一治疗组中少于5起事件的亚组类别阐述为NC。*不包括无基线评估的患者。ctDNA,循环肿瘤DNA;ECOG,美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group);HRRm,同源重组修复基因突变;mHSPC,转移性激素敏感性前列腺癌;NC,无法计算;PSA,前列腺特异性抗原。

[0018] 图3A提供了针对实例中提供的研究中的患者,由研究者评估得到的总生存期的卡普兰-梅尔估计值。在该图中,NR表示未达到。

[0019] 图3B提供了针对实例中提供的研究中的患者,由研究者评估得到的第二次进展或者死亡的时间的卡普兰-梅尔估计值。

[0020] 图3C提供了针对实例中提供的研究中的患者,由研究者评估得到的首次后续疗法或死亡的时间的卡普兰-梅尔估计值。在该图中,NR表示未达到。

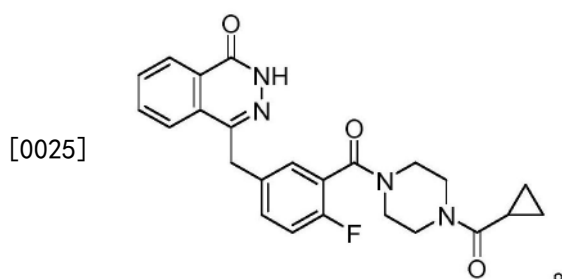
具体实施方式

[0021] 在描述披露的方法和材料之前,应理解的是,本文描述的方面不限于特定实施例,因此就其本身而言当然可以改变。还应理解的是,本文使用的术语仅仅是为了描述特定的方面,除非在本文中特别限定,否则并不意味着是限制性的。

[0022] 鉴于本披露内容,本文描述的方法、用途和组合物可以由本领域普通技术人员设置以满足期望的需求。本披露内容提供了前列腺癌治疗的改进。在某些实施例中,癌是已经转移的前列腺癌。例如,转移为转移至骨和/或转移至淋巴结。转移也可以为内脏转移。在某些实施例中,癌是转移性去势抵抗性前列腺癌(mCRPC)。“转移”状态被定义为骨扫描、计算机断层扫描(CT)或磁共振成像(MRI)扫描上的至少一处转移病灶。

[0023] 如本文所用,术语“个体”、“患者”或“受试者”可互换使用,指任何动物,包括哺乳动物,最优选人类。

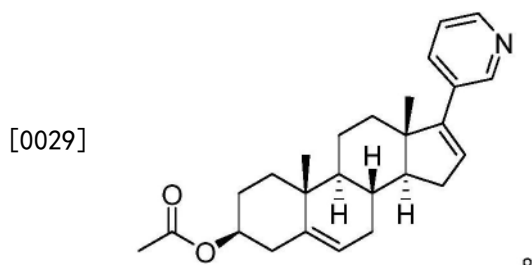
[0024] 如上文提供的,本文描述的披露内容的方法、用途和组合物需要施用奥拉帕尼。如本文所用,“奥拉帕尼”是指以下分子:4-[(3-{[4-(环丙烷-羰基)哌嗪-1-基]羰基}-4-氟苯基)甲基]-2H-酞嗪-1-酮。奥拉帕尼分子可以以其盐、水合物、溶剂合物或前药的形式采用。具有以下结构的4-[(3-{[4-(环丙烷-羰基)哌嗪-1-基]羰基}-4-氟苯基)甲基]-2H-酞嗪-1-酮(奥拉帕尼)在国际公开W0 2004/080976 A1中披露,该文献通过引用并入本文。



[0026] 奥拉帕尼优选以药物组合物的形式施用。先前已经确定了奥拉帕尼的治疗有效量。例如,在某些实施例中,奥拉帕尼的治疗有效量在每天约400mg至800mg范围内。例如,在某些实施例中,奥拉帕尼以每天约600mg(例如,约300mg,每天服用两次)的量施用。

[0027] 如本文所用,短语“治疗有效量”或“有效量”是指在组织、系统、动物、个体或人类中引起研究者、兽医、医生或其他临床人员寻求的生物或药物应答的活性化合物或药物剂的量。

[0028] 本文描述的披露内容的方法、用途和组合物还需要施用阿比特龙或其盐、水合物、溶剂合物或前药。合适的阿比特龙前药的实例是乙酸阿比特龙酯。如本文所用,“乙酸阿比特龙酯”是指以下分子:(3 β)-17-(3-吡啶基)雄甾-5,16-二烯-3-基乙酸酯(或[(3S,8R,9S,10R,13S,14S)-10,13-二甲基-17-吡啶-3-基-2,3,4,7,8,9,11,12,14,15-十氢-1H-环戊烷并[a]菲-3-基]乙酸酯),该分子具有以下结构:



[0030] 乙酸阿比特龙酯分子可以作为盐、水合物或溶剂合物采用。

[0031] 乙酸阿比特龙酯优选以药物组合物形式施用。先前已经确定了乙酸阿比特龙酯的治疗有效剂量。例如,在某些实施例中,乙酸阿比特龙酯的治疗有效量在每天约500mg至1500mg范围内,例如,每天约800mg至1200mg。例如,在某些实施例中,乙酸阿比特龙酯以每

天约1000mg(例如,每天口服一次)的量施用。如先前已经确定的,将乙酸阿比特龙酯与强的松(5mg,每天口服两次)或泼尼松龙(5mg,每天口服两次)联合给予。

[0032] 奥拉帕尼的施用可以与乙酸阿比特龙酯的施用分开、顺序或同时进行。在某些实施例中,施用是同时和/或顺序进行的。

[0033] 出乎意料地,诸位发明人还发现,与接受单独的乙酸阿比特龙酯(即,接受乙酸阿比特龙酯而不会也接受奥拉帕尼)的受试者相比,施用奥拉帕尼联合乙酸阿比特龙酯足以改善受试者的无进展生存期(比如基于影像学的无进展生存期(“PFS”)或放射学无进展生存期(“rPFS”)等,通过针对软组织病变的实体瘤中应答评估标准(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)[RECIST 1.1]和/或针对骨病变的前列腺癌工作组-3[PCWG-3]标准和/或死亡评估),或其他关键治疗指标比如总生存期(OS)、首次后续疗法或死亡(TFST)、第二次进展或死亡(PFS2)的时间、客观应答率(ORR)、前列腺特异性抗原(PSA)应答率和PSA进展的时间。例如,在总受试者群体中,诸位发明人发现,与接受单独的乙酸阿比特龙酯的受试者相比,接受奥拉帕尼联合乙酸阿比特龙酯的受试者的无进展生存期延长至少约6个月。在某些实施例中,无进展生存期延长约6个月至18个月,或延长约6个月至14个月,或延长约6个月至12个月。在某些实施例中,无进展生存期延长约8个月至18个月,或延长约8个月至14个月,或延长约8个月至12个月。

[0034] 令人惊奇地,无论患者的HRR基因突变状况如何(即,HRRm亚组和非HRRm亚组二者),均观察到其无进展生存期改善。因此,在某些实施例中,患者并非通过HRRm选择。例如,在某些实施例中,本披露内容的方法进一步包括基于先前的治疗选择受试者和/或选择患者不包括诊断患者具有包含一个或多个HRR基因突变的癌细胞的步骤。例如,在某些实施例中,披露的方法进一步包括选择受试者而不考虑受试者癌细胞的HRRm状况。

[0035] 在本披露内容的方法、用途和组合物的某些其他实施例中,前列腺癌是不包含HRR基因突变(例如,通过组织分析、种系或血浆测试结果,在任何样品类型中均未检测到有害或疑似有害的种系或体细胞突变HRR基因突变)(本文中也称为“非HRRm”)的mCRPC。

[0036] 本披露内容的另一实施例提供了其中前列腺癌为同源重组缺陷型(HRD)癌的方法、用途和组合物。例如,可以通过Myriad Genetics myChoice® HRD、myChoice® HRD Plus或合适的等效测定法来确定癌是否为HRD阳性的。在某些其他实施例中,本披露内容的方法进一步包括鉴定受试者具有包含一个或多个HRR基因突变的癌细胞。

[0037] 在本披露内容的方法、用途和组合物的某些其他实施例中,前列腺癌包括一个或多个HRR基因突变(在本文中也称为“HRRm”)。如本文所用,HRR基因突变包括在所分析的样品(包括组织、种系和血浆)中的一种或多种中检测到的有害或疑似有害的种系或体细胞突变。

[0038] 在某些实施例中,癌细胞包含选自以下的HRR基因突变:BRCA1、BRCA2、ATM、BRIP1、BARD1、CDK12、CHEK1、CHEK2、FANCL、PALB2、PPP2R2A、RAD51B、RAD51C、RAD51D和RAD54L基因突变。在某些实施例中,癌细胞包含BRCA1、BRCA2和/或ATM基因突变。在某些其他实施例中,本披露内容的方法、用途和组合物进一步包括鉴定受试者具有包含BRCA1、BRCA2和/或ATM基因突变的癌细胞。在某些实施例中,癌细胞包含BRCA1和/或BRCA2基因突变。在某些实施例中,癌细胞包含ATM基因突变。在某些实施例中,癌细胞包含BRIP1、BARD1、CDK12、CHEK1、CHEK2、FANCL、PALB2、PPP2R2A、RAD51B、RAD51C、RAD51D和/或RAD54L基因突变。

[0039] 在本披露内容的方法、用途和组合物的某些其他实施例中,前列腺癌是包含一个或多个HRR基因突变的mCRPC。

[0040] 在某些实施例中,其中受试者是初次治疗的,如下文定义,无进展生存期延长约6个月至18个月(例如,延长约6个月至14个月,或延长约6个月至12个月,或延长约8个月至18个月,或延长至少约6个月,或延长至少约8个月)。

[0041] 因此,在某些实施例中,本披露内容的方法、用途和组合物也可用作一线治疗,其中受试者是初次治疗的。如本文所用,“初次治疗的”受试者是先前没有接受或完成用于前列腺癌(比如用于mCRPC)的任何细胞毒性化学疗法(比如一线基于铂和/或基于紫杉烷的化学疗法或多西他赛)和/或新激素剂(NHA)化学疗法(比如恩杂鲁胺或阿比特龙)或任何其他全身性治疗(已批准药物或实验性化合物)的受试者。在某些实施例中,初次治疗的受试者先前在局限性前列腺癌治疗阶段或转移性激素敏感性前列腺癌(mHSPC)阶段接受过多西他赛。在某些实施例中,初次治疗的受试者先前没有接受过用于前列腺癌的阿比特龙或其盐、水合物、溶剂合物或酯(比如乙酸阿比特龙酯),例如在任何治疗阶段期间。

[0042] 在本披露内容的方法、用途和组合物的某些其他实施例中,前列腺癌是mCRPC,并且受试者先前没有接受过多西他赛。

[0043] 在某些实施例中,其中受试者在局限性前列腺癌和/或疾病的转移性激素敏感性(mHSPC)阶段的新辅助治疗/辅助治疗期间接受过既往化学疗法(比如多西他赛),无进展生存期延长约8个月至24个月(例如,延长约8个月至20个月,或延长约8个月至18个月,或延长至少约8个月,或延长至少约10个月,或延长至少约12个月)。

[0044] 因此,本披露内容的方法、用途和组合物也可用作二线治疗,其中受试者先前已经接受过一线治疗。在某些实施例中,本披露内容的方法、用途和组合物可以提供先前已经接受或完成一线化学疗法的受试者的进展和复发的延迟。例如,在某些实施例中,受试者先前已经接受或完成一线基于铂和/或基于紫杉烷的化学疗法,比如多西他赛。在某些其他实施例中,受试者先前接受或完成了NHA化学疗法,比如恩杂鲁胺或阿比特龙。

[0045] 在本披露内容的方法、用途和组合物的某些其他实施例中,前列腺癌是mCRPC,并且受试者先前已经接受过多西他赛。

[0046] 实例

[0047] 通过以下实例进一步说明本披露内容的方法、用途和组合物,这些实例不应被解释为将披露内容的范围或精神限制于其中描述的具体程序和化合物。

[0048] 研究设计和目标

[0049] 在PROfound(NCT02987543)、随机、开放、多中心试验中评价了奥拉帕尼与恩杂鲁胺或阿比特龙的疗效。该PROfound试验证明了奥拉帕尼对携带BRCA1、BRCA2和ATM突变的mCRPC患者的基于影像学的无进展生存期和总生存期的益处,在NHA上这些患者的疾病已有进展。还观察了带有HRR基因变异的总试验群体中的患者的基于影像学的无进展生存期和增长总生存期的趋势。

[0050] 本研究的基本原理是基于临床前模型,该模型表明,当PARP抑制剂与NHA联合时,无论患者是否有HRR基因突变(HRRm),都可能对患者有联合抗肿瘤作用。不受理论的束缚,据信这可能是由于PARP参与雄激素受体(AR)信号传导的正向共调节,当PARP/AR信号传导被共抑制时,这导致AR靶基因抑制增强。一些研究已报告了NHA抑制一些HRR基因的转录;因

此,通过非遗传机制诱导了HRR缺陷和PARP抑制剂敏感性的增加。

[0051] 本研究的设计作为PROpel试验(NCT03732820)付诸实践,该试验为在mCRPC患者的一线治疗中使用乙酸阿比特龙酯和奥拉帕尼的双盲随机III期试验,并且在本实例中描述。符合条件的患者随机接受乙酸阿比特龙酯和奥拉帕尼或乙酸阿比特龙酯和安慰剂。主要目标是通过研究者评估的基于影像学的无进展生存期来评估的疗效。要求保护的实施例是基于来自PROpel试验期间产生的数据和观察。

[0052] 方法

[0053] 患者群体.符合条件的患者年龄 ≥ 18 岁(或者在韩国年龄 ≥ 19 岁),并且在骨扫描、计算机断层扫描或磁共振成像扫描上具有经组织学或细胞学证实的具有至少一处明确的转移病灶的前列腺癌。除了雄激素耗竭疗法(ADT)和具有4周洗脱期的第一代抗雄激素剂(例如,比卡鲁胺、尼鲁米特和氟他胺)之外,不允许在mCRPC一线环境中进行既往全身性治疗(即,患者在mCRPC阶段为初次治疗的,例如,患者在mCRPC环境中不应接受任何细胞毒性化学疗法、NHA或其他全身性治疗(已批准药物或实验性化合物))。允许在局限性前列腺癌和疾病的转移性激素敏感性(mHSPC)阶段的新辅助治疗/辅助治疗期间使用多西他赛,只要在这样的治疗期间或在这样的治疗之后没有马上出现衰竭或疾病进展的迹象即可。在mCRPC阶段之前,允许在治疗期间在没有PSA进展/临床进展/影像学进展的情况下使用第二代抗雄激素剂(除了阿比特龙之外)治疗,条件是在随机分组之前至少12个月停止治疗。

[0054] 试验设计和干预.这是双盲、安慰剂对照的III期试验。符合条件的患者随机分组(1:1)为用乙酸阿比特龙酯(1000mg,每天一次)联合奥拉帕尼(300mg,每天两次)或联合安慰剂进行治疗。根据乙酸阿比特龙酯标签的要求,全部患者接受强的松或泼尼松龙(5mg,每天两次)。随机分组根据基线处的远处转移类型(仅骨/内脏/其他)和疾病mHSPC阶段的多西他赛治疗(是或否)来分层。研究治疗持续到出现客观上的由研究者评估的基于影像学的疾病进展(使用针对软组织病变的实体瘤应答评估标准[RECIST 1.1]以及针对骨病变的前列腺癌工作组-3[PCWG-3])、不可接受的毒性或撤销同意书。在客观疾病进展之后,由研究者自行决定进一步的治疗选项。如果研究者相信患者可以继续接受临床益处、未经历严重毒性反应并且没有可用的更好替代治疗,则患者可以继续接受研究治疗。不允许从安慰剂交叉到接受奥拉帕尼联合乙酸阿比特龙酯。

[0055] 终点.主要终点是在无疾病进展的情况下基于影像学的无进展生存期或任何原因的死亡。预先规定了通过盲法独立中心评审进行的敏感性分析和研究者评估的基于影像学的无进展生存期的探索性亚组分析以评估治疗效果对于潜在预后因素的一致性。亚组包括HRRm状况。

[0056] 关键的次要终点是总生存期。其他次要终点包括首次后续疗法或死亡(TFST)的时间、第二次进展或死亡(PFS2)的时间和患者报告的结果。进一步的探索性终点是客观应答率(ORR)、前列腺特异性抗原(PSA)应答率和PSA进展的时间。

[0057] 基于体格检查结果、生命体征、ECG结果和试验室检查结果报告不良事件和严重不良事件(根据不良事件通用术语标准[Common Terminology Criteria for Adverse Events]v.4.03)来评估安全性。

[0058] 统计分析.对意向性治疗人群进行疗效分析,并且针对接受任何量的乙酸阿比特龙酯、奥拉帕尼或安慰剂的全部患者进行安全性分析。将接受至少一剂奥拉帕尼的患者纳

入乙酸阿比特龙酯和奥拉帕尼组。

[0059] 在本实例中报告了基于影像学的无进展生存期初步终点的第一次计划中期分析。随后将在第二次数据截止时报告基于影像学的无进展生存期。总生存期将在包括第三次数据截止时的全部点正式测试。

[0060] 在样本大小为796名患者的情况下,计划在有大约379例进展或死亡事件(47.6%成熟度)时进行第一次中期分析,以在0.014的单侧 α 值下提供94.1%的功效,从而显示试验组之间基于影像学的无进展生存率的统计学显著差异,假设进展或死亡的风险比为0.68。

[0061] 多重测试程序将整体单侧1型错误率控制为2.5%。如果基于影像学的无进展生存期是统计学显著的,则总生存期将以分等级方式检验。

[0062] 对于事件时间终点,使用分层对数秩检验计算双侧P值。使用Cox比例风险模型计算风险比和95%置信区间(CI),包括两个分层变量作为协变量。使用卡普兰-迈耶图计算中位数。

[0063] 结果

[0064] 筛选和随机分组.这项跨越17个国家的多中心试验筛选了1103名患者;796名患者满足入选标准并被随机分组。

[0065] 患者特征.总体上,399名患者被分配到乙酸阿比特龙酯和奥拉帕尼组,397名患者被分配到乙酸阿比特龙酯和安慰剂组。基线特征在各组之间总体平衡良好(表1)。基于ctDNA测试,67.3%的患者被纳入非HRRm亚组。

[0066] 表1.基线时的患者特征

	阿比特龙和奥拉 帕尼 (n = 399)	阿比特龙和安慰 剂 (n = 397)
随机分组时的中位数年龄, 岁 (范围)	69.0 (43–91)	70.0 (46–88)
随机分组时年龄 ≥ 65 岁, n (%)	269 (67.4)	300 (75.6)
种族, n (%)		
白人	282 (70.7)	275 (69.3)
亚洲人	66 (16.5)	72 (18.1)
黑人或非裔美国人	14 (3.5)	11 (2.8)
其他	15 (3.8)	9 (2.3)
缺失	22 (5.5)	30 (7.6)
组织学, 腺癌, n (%)	398 (99.7)	397 (100)
格利森评分, n (%)		
≥ 8	265 (66.4)	258 (65.0)
缺失	13 (3.3)	5 (1.3)
初始诊断时的远端转移, n (%)	257 (64.4)	242 (61.0)
缺失	1 (0.3)	1 (0.3)
ECOG, n (%)		
(0) 活动正常	286 (71.7)	272 (68.5)
(1) 活动受限	112 (28.1)	124 (31.2)
缺失	1 (0.3)	1 (0.3)

[0067]

[0068]

	阿比特龙和奥拉 帕尼 (n = 399)	阿比特龙和安慰 剂 (n = 397)
进展类型, n (%)		
PSA进展	172 (43.1)	173 (43.6)
基于影像学的进展	92 (23.1)	73 (18.4)
二者均是	134 (33.6)	150 (37.8)
缺失	1 (0.3)	1 (0.3)
既往多西他赛治疗		
是	97 (24.3)	98 (24.7)
在mHSPC 阶段	90 (22.6)	89 (22.4)
既往NHA治疗*, n (%)		
是	1 (0.3)	0
既往根治性局部治疗, n (%)		
是	134 (33.6)	144 (36.3)
基线疼痛分数 (BPI-SF 第3项 分数) †, n (%)		
0 (无疼痛)	133 (33.3)	137 (34.5)
>0 – <4 (轻度疼痛)	151 (37.8)	173 (43.6)
4 – <6 (中度疼痛)	53 (13.3)	36 (9.1)
6 – 10 (重度疼痛)	32 (8.0)	28 (7.1)
缺失	30 (7.5)	23 (5.8)
疾病部位‡, n (%)		
骨	349 (87.5)	339 (85.4)
远端淋巴结	133 (33.3)	119 (30.0)
局部淋巴结	82 (20.6)	89 (22.4)
前列腺和邻近结构	47 (11.8)	46 (11.6)
呼吸道 (包括肺)	40 (10.0)	42 (10.6)
肝	15 (3.8)	18 (4.5)

	阿比特龙和奥拉 帕尼 (n = 399)	阿比特龙和安慰 剂 (n = 397)
HRRm状况 [§]		
基于ctDNA, n (%)		
HRRm	98 (24.6)	100 (25.2)
非HRRm	269 (67.4)	267 (67.3)
HRRm未知	32 (8.0)	30 (7.6)
基于组织测试, n (%)		
HRRm	62 (15.5)	56 (14.1)
非HRRm	207 (51.9)	210 (52.9)
HRRm未知	130 (32.6)	131 (33.0)
初始诊断至随机分组的中位 数时间, 月 (范围)	33.6 (4-288)	39.5 (1-279)
基线S-前列腺特异性抗原, 中 位数 (ug/L), (IQR)	17.90 (6.09 – 67.00)	16.81 (6.26 - 53.30)
S/P-碱性磷酸酶, 中位数ukat/L (IQR)	1.88 (1.35-3.38)	1.83 (1.30-3.35)
基线S/P-乳酸脱氢酶, 中位数 ukat/L (IQR)	3.63 (3.07-4.69)	3.50 (2.93-4.42)
基线血红蛋白, 中位数g/L, (IQR)	132.0 (123.0-139.0)	133.0 (124.0-140.0)
* 不允许在激素初次治疗状态下使用阿比特龙治疗, 尽管允许使用其他NHA治疗, 只要患者在该治疗期间不具有前列腺特异性抗原、临床或影像学进展即可, 条件是治疗在随机分组之前至少12个月停止。†基线疼痛分数是基于患者在七天基线时间期间至少一次完成BPI-SF问卷第三项 (最严重的疼痛), 并且以平均值表示。‡研究者可以选择一个以上疾病部位。“其他局部晚期部位”、“其他远端部位”和“其他”条目已被排除。§HRRm: 检测到任何有害或疑似		

阿比特龙和奥拉帕尼 (n = 399) 阿比特龙和安慰剂 (n = 397)

[0070]

有害的HRR基因突变；非HRRm：未检测到有害或疑似有害的HRR基因突变；HRRm未知：未进行突变测试的患者，或者由于样品数量或质量不足、或分析的测序或测序后步骤的技术故障而导致突变测试失败的患者

[0071] 疗效. 在394名患者已经发生基于影像学的进展事件或已经死亡后进行分析(49.5%成熟,数据截止于2021年7月30日)。乙酸阿比特龙酯和奥拉帕尼组的通过研究者评估得到的基于影像学的无进展生存期中位数明显比乙酸阿比特龙酯和安慰剂组更长(24.8个月对比16.6个月;风险比[HR]0.66;95%CI,0.54至0.81;P<0.001)(图1A)。乙酸阿比特龙酯和奥拉帕尼组有168例进展或死亡事件,乙酸阿比特龙酯和安慰剂组有226例进展或死亡事件。在数据被审查过的患者中,乙酸阿比特龙酯和奥拉帕尼组的疾病进展随访中位数(范围)持续时间为19.3(0.03-30.59)个月,乙酸阿比特龙酯和安慰剂组为19.4(0.03-30.16)个月。

[0072] 通过盲法独立中心评审进行的基于影像学的无进展生存期的预定敏感性分析与初步分析的结果一致(中位数为27.6与16.4个月;HR,0.61;95%CI,0.49至0.74)(图1B)。乙酸阿比特龙酯和奥拉帕尼组有157例进展或死亡事件,乙酸阿比特龙酯和安慰剂组有218例进展或死亡事件。在数据被审查过的患者中,乙酸阿比特龙酯和奥拉帕尼组的疾病进展随访中位数(范围)持续时间为19.3(0.03-30.59)个月,乙酸阿比特龙酯和安慰剂组为19.2(0.03-30.16)个月。

[0073] 在所有预先规定的亚组中观察到基于影像学的无进展生存期益处(图2)。比较没有相互作用项的模型与包括所有亚组相互作用的模型的拟合度的总体相互作用测试在10%水平上不显著(P=0.41),表明亚组之间的治疗效果一致。

[0074] 尽管总生存期数据的成熟度为28.6%,但总生存期有增长的趋势(HR 0.86;95%CI,0.66至1.12)(图3A)。乙酸阿比特龙酯和奥拉帕尼组有107例死亡,乙酸阿比特龙酯和安慰剂组有121例死亡。在数据被审查过的患者中,乙酸阿比特龙酯和奥拉帕尼组的疾病进展随访中位数(范围)持续时间为22.2(0.03-32.56)个月,乙酸阿比特龙酯和安慰剂组为21.8(0.10-30.88)个月。

[0075] 除了首次基于影像学的进展之外,TFST(HR 0.74;95%CI,0.61至0.90)和PFS2(HR 0.69;95%CI,0.51至0.94)还支持疗效益处(图3B和3C)。

[0076] 对于TFST,乙酸阿比特龙酯和奥拉帕尼组有183名患者接受了首次后续疗法,乙酸阿比特龙酯和安慰剂组有221名患者接受了首次后续疗法。首次后续疗法(排除放疗)的时间定义为从随机分组到随机分组治疗中止后首次后续抗癌疗法的开始日或因任何原因导致死亡的时间(以较早者为准)。不知道在分析时已经死亡和不知道已经接受后续疗法的任何患者在最后已知没有接受首次后续疗法的时间进行审查。

[0077] 对于PFS2,乙酸阿比特龙酯和奥拉帕尼组有70例第二次进展或死亡事件,乙酸阿比特龙酯和安慰剂组有94例第二次进展或死亡事件。在分析时没有第二次疾病进展事件或

者已死亡的患者,或者在两次或更多次错过就诊之后有第二次进展或死亡的患者,在已知其存活并且没有第二次疾病进展的最近一次可评价的评估时进行审查。

[0078] 在基线时患有可测量疾病的患者中,乙酸阿比特龙酯和奥拉帕尼组的ORR为58.4% (161名患者中的94名),相比之下,乙酸阿比特龙酯和安慰剂组的ORR为48.1% (160名患者中的77名) (优势比,1.60;95%CI,1.02至2.53)。

[0079] 乙酸阿比特龙酯和奥拉帕尼组的经证实的PSA应答为79.3%,乙酸阿比特龙酯和安慰剂组为69.2%。乙酸阿比特龙酯和奥拉帕尼组和乙酸阿比特龙酯和安慰剂组的PSA进展的中位数时间分别为未达到与12.0个月(HR 0.55,95%CI 0.45至0.68)。

[0080] 患者报告的结果.乙酸阿比特龙酯和奥拉帕尼组的所有就诊的FACT-P (癌症疗法的功能评估-前列腺) 总分数相对于基线的最小二乘均值变化为-4.85,相比之下,乙酸阿比特龙酯和安慰剂组为-4.03 (差值-0.82;95%CI, -3.56至1.92),表明当将奥拉帕尼添加到乙酸阿比特龙酯治疗中时对健康相关生活质量 (HRQoL) 无害。

[0081] 安全性.在数据截止时,奥拉帕尼的中位数总暴露持续时间为17.5个月,安慰剂为15.7个月,乙酸阿比特龙酯和奥拉帕尼组中的乙酸阿比特龙酯为18.2个月,乙酸阿比特龙酯和安慰剂组中的乙酸阿比特龙酯为15.7个月。

[0082] 乙酸阿比特龙酯和奥拉帕尼组中三种最常见的不良事件为贫血、恶心和疲劳。贫血是最常见的等级 ≥ 3 的不良事件,在乙酸阿比特龙酯和奥拉帕尼组中的60名患者(15.1%)和乙酸阿比特龙酯和安慰剂组中的13名患者(3.3%)中发生。

[0083] 治疗组之间的心血管时间(心肌梗死、充血性心力衰竭和缺血性卒中)的比率相似。进一步详情参见表2。

[0084] 乙酸阿比特龙酯和奥拉帕尼组有26例(6.5%的患者)肺栓塞,乙酸阿比特龙酯和安慰剂组有七例(1.8%的患者);乙酸阿比特龙酯和奥拉帕尼组的一个事件是致命的,但被认为与研究治疗无关(更多信息见附录)。肺栓塞导致乙酸阿比特龙酯和奥拉帕尼组中八名(2.0%)患者的奥拉帕尼剂量中断和六名(1.5%)患者的乙酸阿比特龙酯剂量中断;没有事件导致治疗中止。乙酸阿比特龙酯和奥拉帕尼组以及乙酸阿比特龙酯和安慰剂组分别有七名(1.8%)和三名(0.8%)患者发生深静脉血栓形成。

[0085] 未报告骨髓增生异常综合征或急性髓性白血病的发展。乙酸阿比特龙酯和奥拉帕尼组有12例(3.0%的患者)报告了新的原发性癌,乙酸阿比特龙酯和安慰剂组有10例(2.5%的患者)报告。试验的每组中有三名(0.8%)患者患有肺炎(每组中有一名患有间质性肺疾病)。

[0086] 试验的乙酸阿比特龙酯和奥拉帕尼组中有33例(8.3%的患者)患新型冠状病毒感染(COVID-19),乙酸阿比特龙酯和安慰剂组中有18例(4.5%的患者),大多数患者未接种疫苗并且来自巴西、土耳其和美国。乙酸阿比特龙酯和奥拉帕尼患者以及乙酸阿比特龙酯和安慰剂患者中分别有17例(4.3%)和8例(2.0%)出现等级 ≥ 3 的病例。

[0087] 表2. 治疗突发不良事件(安全性分析组)。*

不良事件	阿比特龙和奥拉帕尼 (n = 398)		阿比特龙和安慰剂 (n = 396)	
	全部等级	等级≥ 3	全部等级	等级≥ 3
任何不良事件	387 (97.2)	188 (47.2)	376 (94.9)	152 (38.4)
贫血 [†]	183 (46.0)	60 (15.1)	65 (16.4)	13 (3.3)
疲劳或虚弱	148 (37.2)	9 (2.3)	112 (28.3)	6 (1.5)
恶心	112 (28.1)	1 (0.3)	50 (12.6)	1 (0.3)
腹泻	69 (17.3)	3 (0.8)	37 (9.3)	1 (0.3)
便秘	69 (17.3)	0	55 (13.9)	1 (0.3)
后背疼痛	68 (17.1)	3 (0.8)	73 (18.4)	4 (1.0)
食欲下降	58 (14.6)	4 (1.0)	23 (5.8)	0
呕吐	52 (13.1)	4 (1.0)	36 (9.1)	1 (0.3)
关节痛	51 (12.8)	0	70 (17.7)	2 (0.5)
高血压	50 (12.6)	14 (3.5)	65 (16.4)	13 (3.3)
眩晕	43 (10.8)	0	25 (6.3)	0
外周性水肿	41 (10.3)	0	45 (11.4)	1 (0.3)
尿路感染	41 (10.3)	8 (2.0)	31 (7.8)	4 (1.0)
心力衰竭不良 事件	6 (1.5)	NA	5 (1.3)	NA
动脉栓塞和血栓不 良事件	8 (2.0)	NA	10 (2.5)	NA
任何严重不良事件	135 (33.9)	NA	107 (27.0)	NA
因不良事件导致的 奥拉帕尼/安慰剂中	178 (44.7)	NA	100 (25.3)	NA

不良事件	阿比特龙和奥拉帕尼 (n = 398)		阿比特龙和安慰剂 (n = 396)	
	全部等级	等级≥ 3	全部等级	等级≥ 3
断				
因不良事件导致的 乙酸阿比特龙酯中	131 (32.9)	NA	87 (22.0)	NA
断				
由于不良事件导致 的奥拉帕尼/安慰剂 剂量减少	80 (20.1)	NA	22 (5.6)	NA
由于不良事件导致 的乙酸阿比特龙酯 剂量减少	10 (2.5)	NA	17 (4.3)	NA
由于不良事件导致 的奥拉帕尼/安慰剂	55 (13.8)	NA	31 (7.8)	NA
中止				
由于不良事件导致 的乙酸阿比特龙酯	34 (8.5)	NA	35 (8.8)	NA
中止				
由于不良事件导致 的死亡	16 (4.0)	NA	17 (4.3)	NA
*不管研究者对于因果关系的评估如何, 据报告在任何一个治疗组中至少有10%的患者发生了不良事件。针对每种类型的不良事件, 患者计数一次。包含开始日期或恶化在首次给药之日或之后并且最多到并包含随机分组治疗中止后30日的不良事件。 [†] 贫血类别包括贫血、血红蛋白水平降低、红细胞计数降低、红细胞比容水平降低、红细胞减少症、大红细胞性贫血、正常涉水险贫血、正常色素性正常细胞性贫血和正常细胞性贫血。NA, 不适用				

[0090] 讨论

[0091] 在中期分析时,在接受针对mCRPC一线治疗的患者中,当使用乙酸阿比特龙酯和奥拉帕尼时,与乙酸阿比特龙酯和安慰剂相比,本研究达到了其增加基于影像学的无进展生存期的主要目标。基于影像学的无进展生存期的延迟具有临床相关性(与乙酸阿比特龙酯

和安慰剂相比长约8至11个月),是迄今为止该群体中报告时间最长的,超过了多西他赛III期试验中报告的总生存期中位数。

[0092] 乙酸阿比特龙酯加强的松/泼尼松龙和安慰剂的活性对照组根据期望进行;在未接受化学疗法的进行性mCRPC患者的COU-AA-302研究中,使用乙酸阿比特龙酯的影像学无进展生存期中位数为16.5个月(Ryan CJ等人,Lancet Oncol[柳叶刀·肿瘤学]2015;16:152-60)。这与本文报告的16.6个月相当,说明联合乙酸阿比特龙酯和奥拉帕尼治疗显著延长了基于影像学的无进展生存期,超过了目前的治疗标准。

[0093] 在所有预先规定的亚组中,基于影像学的无进展生存期都有临床上有意义的改善,这些亚组包括针对在疾病的mHSPC阶段有或没有既往多西他赛治疗、基线时转移类型和HRRm状况的亚组。结果概要在表3中提供。

[0094] 表3. 影像学PFS(研究者评估) cox比例风险探索性亚组分析(FAS)

[0095]

亚组		奥拉帕尼 300 mg bd + 乙酸阿比特 龙酯 1000 mg qd	安慰剂 bd + 乙酸 阿比特龙酯 1000 mg qd
全部患者 ^a			
全部患者	事件数量 ^b /患者总数 (%)	168/399 (42.1)	226/397 (56.9)
	中位数 rPFS(月) (95% CI)	24.84 (20.47, 27.63)	16.59 (13.93, 19.22)
	HR (95% CI)	0.66 (0.54, 0.81)	
随机分组时的分层因素 (IxRS)			
远端转移部位: 仅骨	事件数量 ^b /患者总数 (%)	75/217 (34.6)	102/217 (47.0)
	中位数 rPFS(月) (95% CI)	27.63 (24.11, NC)	22.18 (19.12, NC)
	HR (95% CI)	0.73 (0.54, 0.98)	

[0096]

亚组		奥拉帕尼 300 mg bd + 乙酸阿比特 龙酯 1000 mg qd	安慰剂 bd + 乙酸 阿比特龙酯 1000 mg qd
远端转移部位：内脏	事件数量 ^b /患者总数 (%)	31/53 (58.5)	40/52 (76.9)
	中位数 rPFS(月) (95% CI)	13.73 (8.57, NC)	10.91 (5.29, 13.80)
	HR (95% CI)	0.62 (0.39, 0.99)	
远端转移部位：其他	事件数量 ^b /患者总数 (%)	62/129 (48.1)	84/128 (65.6)
	中位数 rPFS(月) (95% CI)	20.47 (16.59, 27.66)	13.70 (11.07, 16.36)
	HR (95% CI)	0.62 (0.44, 0.85)	
mHSPC 阶段多西他赛治疗	事件数量 ^b /患者总数 (%)	39/95 (41.1)	56/94 (59.6)
	中位数 rPFS(月) (95% CI)	27.60 (16.46, NC)	13.83 (10.91, 19.19)
	HR (95% CI)	0.61 (0.40, 0.92)	
mHSPC 阶段无多西他赛治疗	事件数量 ^b /患者总数 (%)	129/304 (42.4)	170/303 (56.1)
	中位数 rPFS(月) (95% CI)	24.84 (20.47, 27.63)	16.82 (14.75, 19.45)
	HR (95% CI)	0.71 (0.56, 0.89)	
基线特征			
随机分组时的年龄： < 65 岁	事件数量 ^b /患者总数 (%)	47/130 (36.2)	59/97 (60.8)
	中位数 rPFS(月) (95% CI)	NC (NC, NC)	16.36 (11.70, 20.27)
	HR (95% CI)	0.51 (0.35, 0.75)	
随机分组时的年龄： ≥ 65 岁	事件数量 ^b /患者总数 (%)	121/269 (45.0)	167/300 (55.7)
	中位数 rPFS(月) (95% CI)	21.95 (19.32, 25.17)	16.66 (13.93, 19.35)
	HR (95% CI)	0.78 (0.62, 0.98)	
基于 ctDNA 测试的 HRRm 状况 (FoundationOne Liquid CDx)			
HRRm ^c	事件数量 ^b /患者总数 (%)	42/98 (42.9)	66/100 (66.0)
	中位数 rPFS(月) (95% CI)	NC (NC, NC)	13.63 (9.30, 16.59)
	HR (95% CI)	0.54 (0.36, 0.79)	
非 HRRm ^d	事件数量 ^b /患者总数 (%)	117/269 (43.5)	147/267 (55.1)
	中位数 rPFS(月) (95% CI)	24.11 (19.35, 27.63)	18.96 (14.16, 21.19)

[0097]

亚组		奥拉帕尼 300 mg bd + 乙酸阿比特 龙酯 1000 mg qd	安慰剂 bd + 乙酸 阿比特龙酯 1000 mg qd
	HR (95% CI)	0.76 (0.59, 0.97)	
HRRm 未知 ^e	事件数量 ^b /患者总数 (%)	9/32 (28.1)	13/30 (43.3)
	中位数 rPFS(月) (95% CI)	NC (NC, NC)	NC (NC, NC)
	HR (95% CI)	0.62 (0.26, 1.44)	
基于肿瘤组织测试的 HRRm 状况 (FoundationOne CDx)			
HRRm ^c	事件数量 ^b /患者总数 (%)	22/62 (35.5)	37/56 (66.1)
	中位数 rPFS(月) (95% CI)	NC (NC, NC)	16.62 (10.84, 19.38)
	HR (95% CI)	0.44 (0.26, 0.74)	
非 HRRm ^d	事件数量 ^b /患者总数 (%)	94/207 (45.4)	113/210 (53.8)
	中位数 rPFS(月) (95% CI)	22.54 (17.58, 27.60)	16.59 (13.83, 21.19)
	HR (95% CI)	0.81 (0.62, 1.07)	
HRRm 未知 ^e	事件数量 ^b /患者总数 (%)	52/130 (40.0)	76/131 (58.0)
	中位数 rPFS(月) (95% CI)	24.84 (17.48, NC)	16.39 (13.77, 21.88)
	HR (95% CI)	0.64 (0.45, 0.90)	

^a 用于主要分析的 Cox 比例风险模型的 HR 和 95% CI。HR < 1 有利于奥拉帕尼+乙酸阿比特龙酯。使用轮廓似然法计算的 CI;

^b 由研究者评估的进展通过 RECIST 1.1 和/或 PCWG-3 或死亡（在无进展的情况下因任何原因引起）来定义，无论患者是否在进展之前撤出随机分组疗法或者接受另一种抗癌疗法。使用 Cox 比例风险模型进行每个亚组分析，该模型包含治疗期限、因素和因素相互作用的处理。

^c 定义为检测到任何有害或疑似有害的 HRR 基因突变。

^d 定义为未检测到有害或疑似有害的 HRR 基因突变。

^e 测试失败/样品未分析。

bd, 每天两次; CDx, 伴随诊断; CI, 置信区间; ctDNA, 循环肿瘤 DNA; DCO, 数据截止; FAS, 全分析组; HR, 风险比; HRRm, 同源重组修复基因突变; NC, 未计算; qd, 每日一次; rPFS, 影像学无进展生存期。

[0098] PARP抑制剂维利帕尼联合乙酸阿比特龙酯相对于乙酸阿比特龙酯的II期试验发现,当将维利帕尼添加到乙酸阿比特龙酯治疗中时,mCRPC患者的疗效结果没有显著差异(Hussain M等人,J Clin Oncol[临床肿瘤学杂志]2018;36:991-9)。来自本研究的数据显

示了不是通过HRRm选择的患者的基于影像学的无进展生存期益处,并且支持HRRm和非HRRm亚组中的治疗益处。

[0099] 回顾性分析证明了PFS2和总生存期之间的强相关,支持在无法评估总生存期时使用PFS2来测量长期临床益处。尽管我们的总生存期数据为28.6%成熟的,但使用奥拉帕尼和乙酸阿比特龙酯有改善总生存期的趋势,PFS2结果支持疗效结果的长期改善。两个终点的卡普兰-梅尔曲线显示了相似的模式,第二次无进展生存期或死亡的时间间隔发生得更早。

[0100] 试验的乙酸阿比特龙酯和奥拉帕尼组有更多不良事件,特别是贫血。然而,乙酸阿比特龙酯和奥拉帕尼组的不良事件概况与它们已知的个体毒性特征一致,并不表明联合疗法会增加任一药物的毒性。在mCRPC中乙酸阿比特龙酯和奥拉帕尼与乙酸阿比特龙酯和安慰剂的II期试验中,乙酸阿比特龙酯和奥拉帕尼组有更多患者发生心血管事件。令人安心的是,在本研究中,未观察到心血管时间的差异,表明先前观察到的不平衡可能是因为II期试验的群体规模较小。试验组之间存在肺部事件的数量不平衡,乙酸阿比特龙酯和奥拉帕尼组中的一个事件是致命性的,但没有事件导致奥拉帕尼或乙酸阿比特龙酯治疗中止。在mCRPC的其他PARP抑制剂试验中观察到肺部事件(在TALAPRO-1试验中,6%的患者有肺部栓塞)。在其他肿瘤类型的奥拉帕尼试验中未观察到相似的肺部事件不平衡。目前,这种效果在mCRPC群体中的机制尚不清楚。

[0101] 在中期分析时,无论HRRm状况如何,在纳入的没有在一环境环境中接受过治疗的mCRPC患者中,与乙酸阿比特龙酯和安慰剂相比,乙酸阿比特龙酯和奥拉帕尼导致显著更长的基于影像的无进展生存期。TFST、PFS2、中期数据截止中总生存率的正向趋势以及ORR和PSA应答的探索性终点进一步支持了在整个意向性治疗患者群体中乙酸阿比特龙酯和奥拉帕尼优于乙酸阿比特龙酯和安慰剂的治疗益处。虽然在乙酸阿比特龙酯和奥拉帕尼组中有更多不良事件,但这些不良事件与针对个体药物的预期一致,通常可以通过剂量中断和剂量减少来控制,并且没有报告对HRQoL的损害。这些结果证明了奥拉帕尼联合乙酸阿比特龙酯在广泛的、不针对HRRm进行选择的mCRPC患者群体中的临床益处。这样的联合疗效可以潜在地改变一线mCRPC环境的临床实践。

[0102] 应当理解,本文描述的实例和实施例仅用于说明目的,并且本领域技术人员将会想到根据其进行的各种修改或改变,这些修改或改变将被包含在本申请的精神和范围以及所附权利要求的范围内。本文引用的所有出版物、专利和专利申请在此通过引用并入本文用于所有目的。

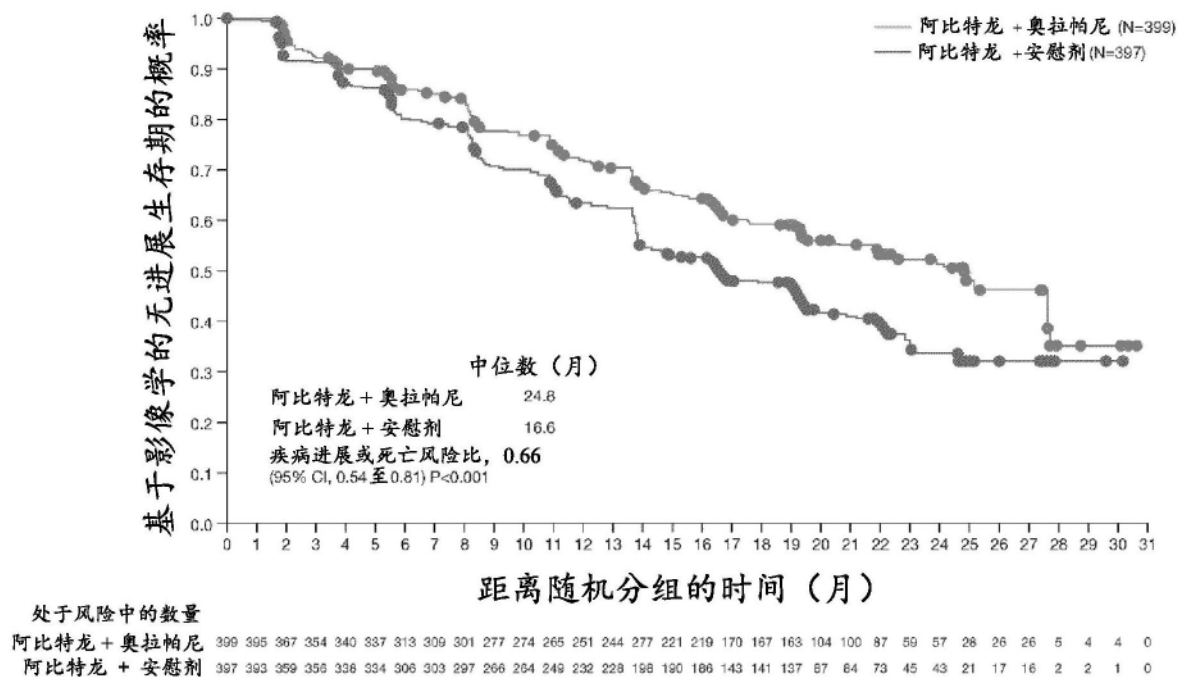


图1A

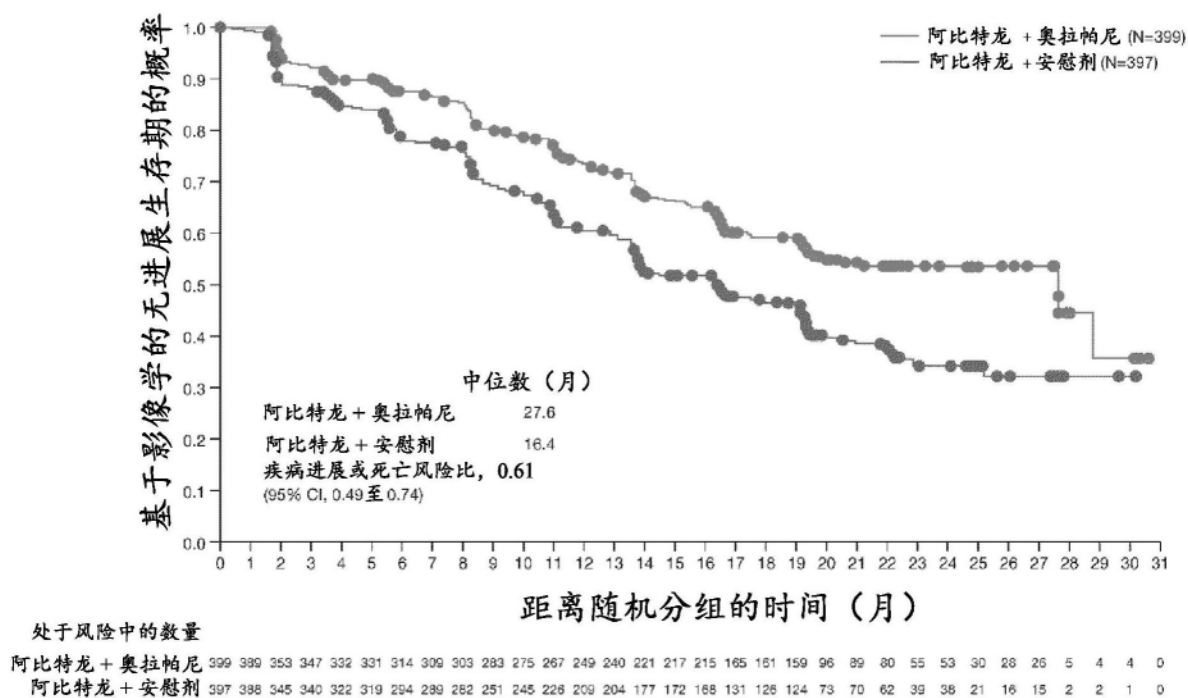


图1B

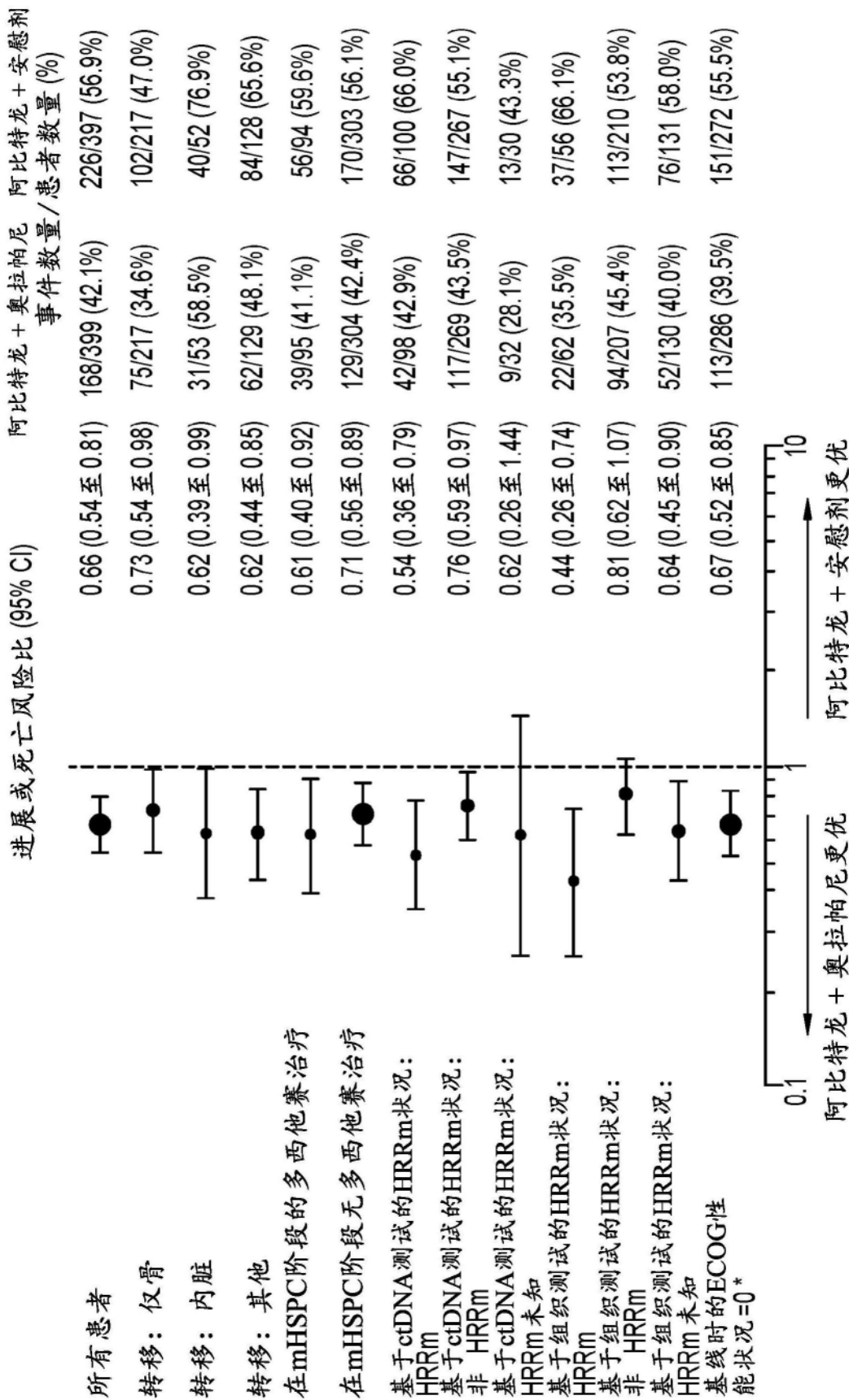


图2

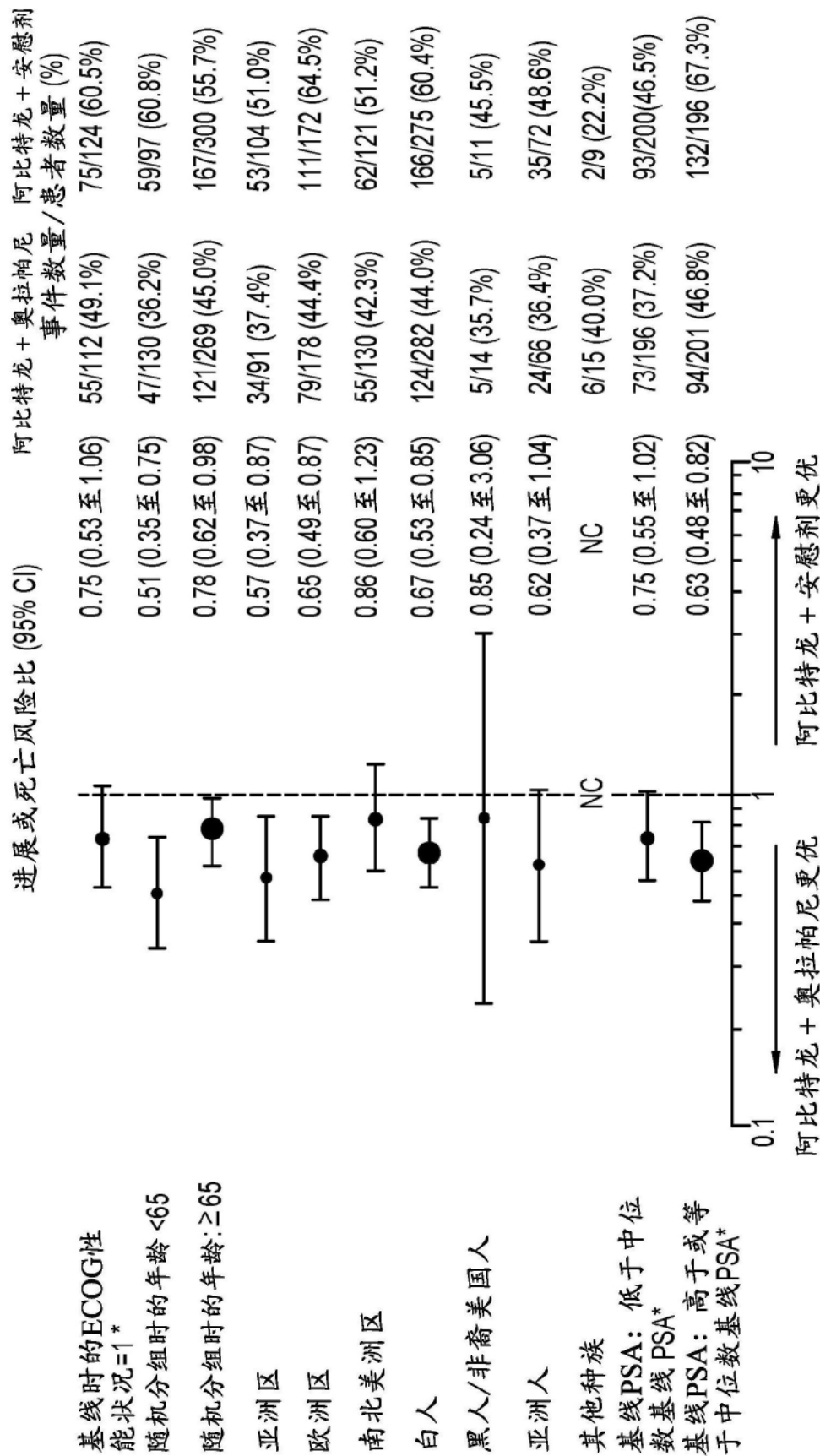


图2续

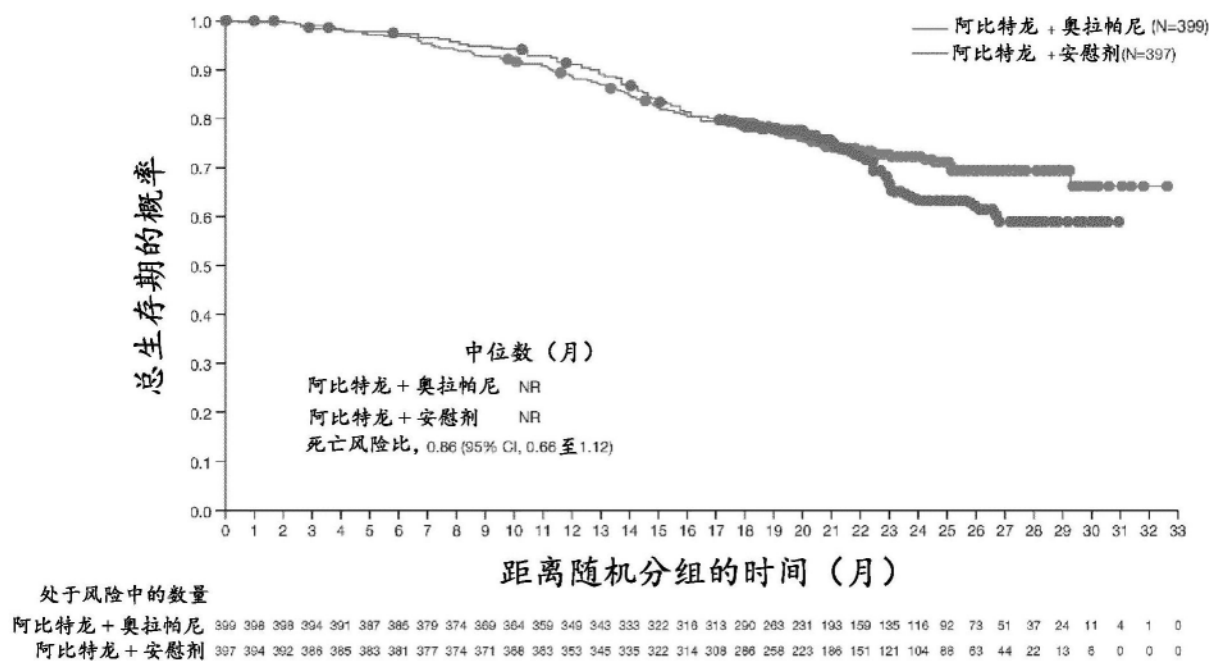


图3A

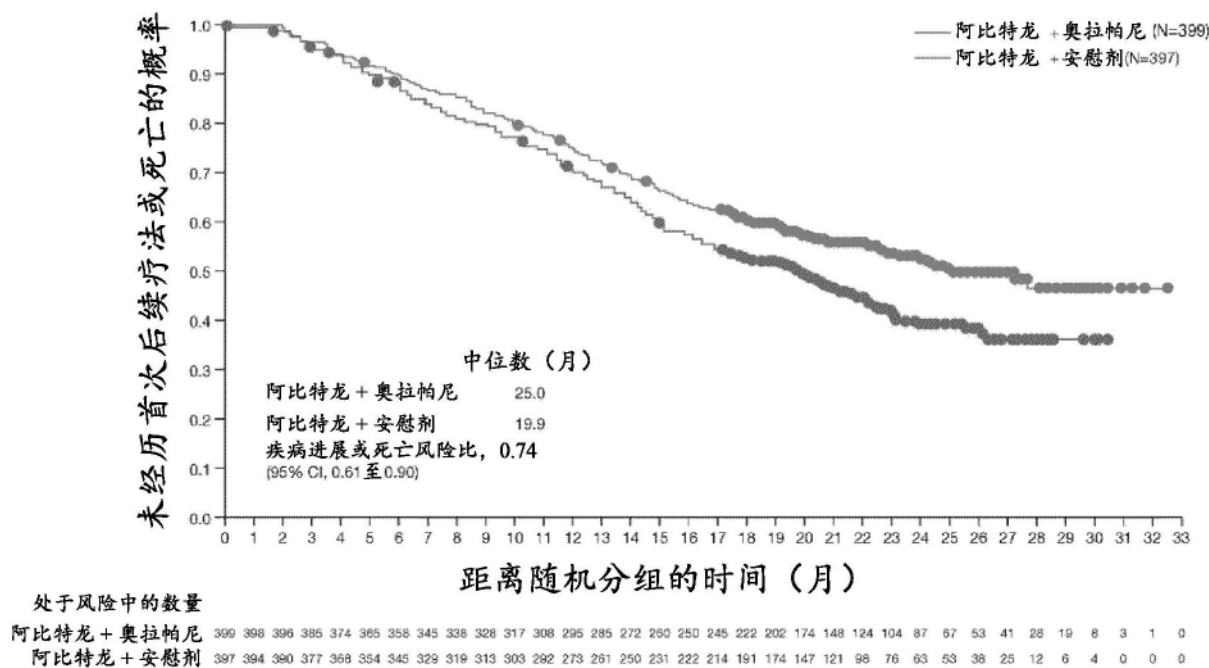


图3B

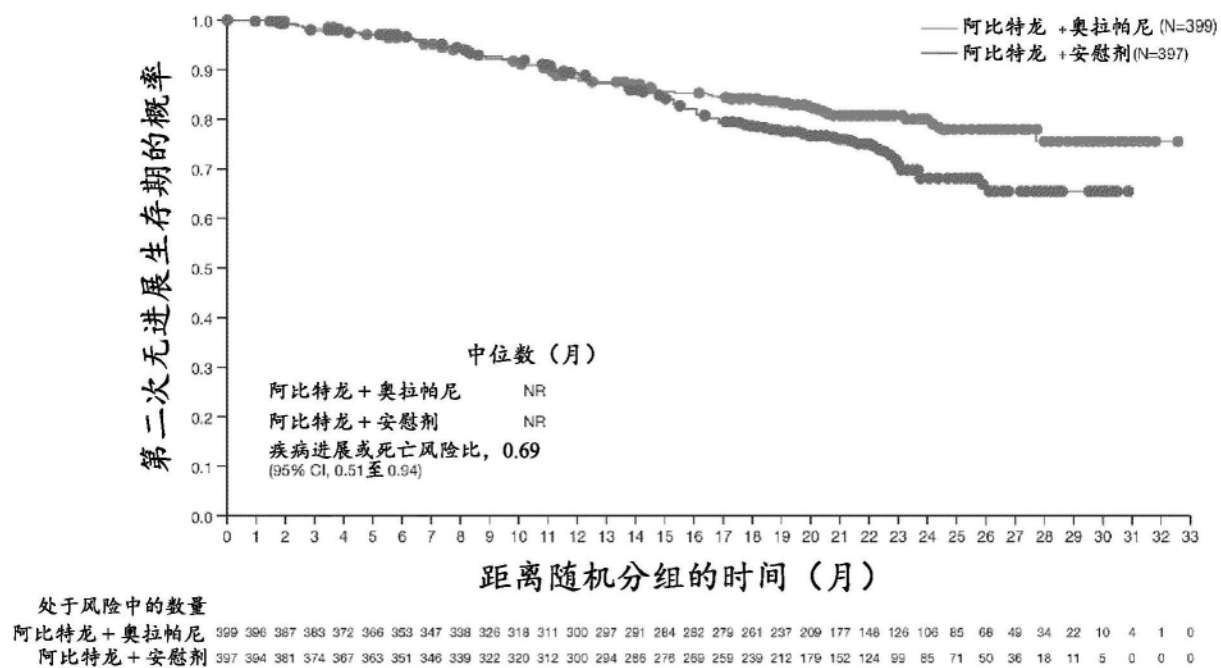


图3C