



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0148418
(43) 공개일자 2024년10월11일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/502 (2006.01) A61K 31/573 (2021.01)
A61K 31/58 (2021.01) A61P 35/04 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/502 (2013.01)
A61K 31/573 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7030614
(22) 출원일자(국제) 2023년02월14일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년09월11일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2023/053555
(87) 국제공개번호 WO 2023/156357
국제공개일자 2023년08월24일
(30) 우선권주장
63/268,026 2022년02월15일 미국(US)

(71) 출원인
아스트라제네카 아베
스웨덴 에스이-151 85 쇠더탈제
(72) 발명자
강, 진유
미국 19850-5437 델라웨어 월밍턴 피.오. 박스
15437 콩코드 파이크 1800 아스트라제네카 파마수
티컬스 엘피
(74) 대리인
장덕순, 류현경

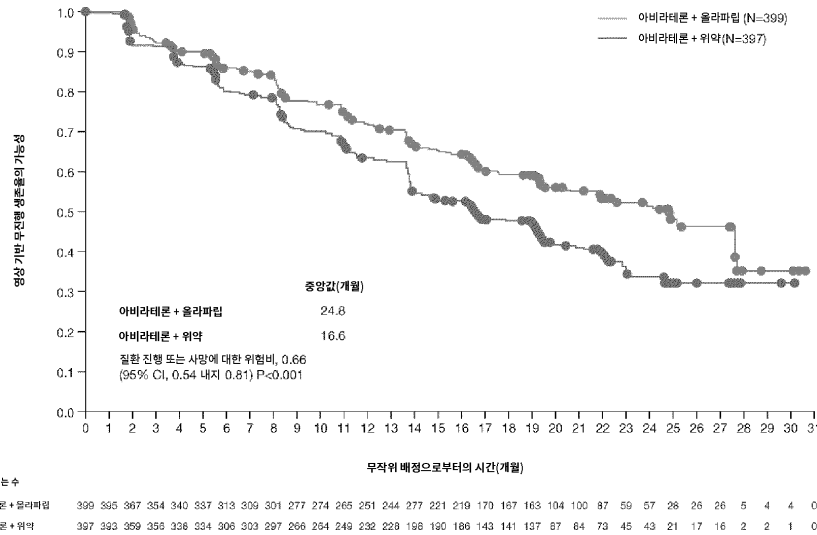
전체 청구항 수 : 총 46 항

(54) 발명의 명칭 전립선암을 치료하는 방법

(57) 요약

본 개시내용은 대상체에서 전립선암을 치료하는 방법에 관한 것이다. 본 개시내용은 더욱 구체적으로는 대상체에 게 올라파립 및 아비라테론 아세테이트 또는 이의 염을 투여함으로써 전립선암, 예컨대, 전이성 거세 저항성 전립선암을 치료하는 방법에 관한 것이다.

대표도 - 도1a



(52) CPC특허분류

A61K 31/58 (2013.01)

A61P 35/04 (2018.01)

A61K 2300/00 (2023.05)

명세서

청구범위

청구항 1

대상체에서 전이성 거세 저항성 전립선암(mCRPC)을 치료하는 방법으로서, 대상체는 치료를 받은 적이 없는 상태 (treatment naïve)이고, 방법은

대상체에게 치료적 유효량의 4-[(3-{[4-(사이클로프로판-카르보닐)피페라진-1-일]카르보닐}-4-플루오로페닐)메틸]-2H-프탈라진-1-온(올라파립) 또는 이의 염, 수화물, 용매화물 또는 전구약물을 투여하는 단계;

대상체에게 치료적 유효량의 (3 β)-17-(3-피리디닐) 안드로스타-5,16-디엔-3-일 아세테이트(아비라테론 아세테이트) 또는 이의 염을 투여하는 단계를 포함하며,

무진행 생존율은 아비라테론 아세테이트를 단독으로 제공받은 대상체의 경우보다 적어도 약 6개월 더 긴, 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 대상체는 탁산 기반 화학요법을 이전에 제공받은 적이 없는, 방법.

청구항 3

제2항에 있어서, 탁산 기반 화학요법은 도세탁셀인, 방법.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 새로운 호르몬 제제 화학요법을 이전에 제공받은 적이 없고, 선택적으로 새로운 호르몬 제제는 엔잘루타미드 또는 아비라테론 아세테이트 또는 이의 염인, 방법.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 암은 뼈 및/또는 림프절로 전이된, 방법.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 전이는 내장 전이인, 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 암 세포는 하나 이상의 상동 재조합 복구(homologous recombination repair, HRR) 유전자에서 야생형인, 방법.

청구항 8

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 암 세포는 하나 이상의 HRR 유전자 돌연변이를 포함하는, 방법.

청구항 9

제8항에 있어서, HRR 유전자 돌연변이는 *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *BRIP1*, *BARD1*, *CDK12*, *CHEK1*, *CHEK2*, *FANCL*, *PALB2*, *PPP2R2A*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D*, 및 *RAD54L* 유전자 돌연변이로부터 선택되거나; 암 세포는 *BRCA1*, *BRCA2*, 및/또는 *ATM* 유전자 돌연변이를 포함하거나; 암 세포는 *BRCA1* 및/또는 *BRCA2* 유전자 돌연변이를 포함하는, 방법.

청구항 10

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 암은 하나 이상의 HRR 유전자 돌연변이에서 야생형이고, 대상체는 도세탁셀을 이전에 제공받은 적이 없는, 방법.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 올라파립의 치료적 유효량은 1일당 약 400 내지 800 mg 범위인, 방법.

청구항 12

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 올라파립의 치료적 유효량은 일일 약 600 mg인, 방법.

청구항 13

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 올라파립의 치료적 유효량은 일일 2회 약 300 mg인, 방법.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 아비라테론 아세테이트 또는 이의 염의 치료적 유효량은 일일 약 500 내지 1500 mg 범위인, 방법.

청구항 15

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 아비라테론 아세테이트 또는 이의 염의 치료적 유효량은 일일 약 800 내지 1200 mg 범위인, 방법.

청구항 16

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 아비라테론 아세테이트 또는 이의 염의 치료적 유효량은 일일 약 1000 mg이고, 선택적으로 일일 1회 경구로 투여되는, 방법.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 일일 약 10 mg의 양, 선택적으로 일일 2회 약 5 mg의 양으로 프레드니손 또는 프레드니솔론을 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 무진행 생존율은 약 6 내지 18개월 더 길거나, 약 6 내지 14개월 더 길거나, 약 6 내지 12개월 더 긴, 방법.

청구항 19

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 무진행 생존율은 약 8 내지 18개월 더 길거나, 약 8 내지 14개월 더 길거나, 약 8 내지 12개월 더 긴, 방법.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 올라파립 및 아비라테론 아세테이트 또는 이의 염을 투여하기 전에, 이전 치료에 기반하여 대상체를 선택하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 21

제20항에 있어서, 선택하는 단계는 암에서 HRR 유전자 돌연변이의 상태를 선택하는 단계를 포함하지 않는, 방법.

청구항 22

대상체에서 전립선암의 치료에 사용하기 위한 올라파립 또는 이의 염, 수화물, 용매화물 또는 전구약물로서, 상기 치료는 상기 올라파립 또는 이의 수화물, 용매화물 또는 전구약물, 및 아비라테론 아세테이트 또는 이의 염을 상기 대상체에게 개별적으로, 순차적으로 또는 동시에 투여하는 것을 포함하고, 대상체는 암에서 HRR 유전자 돌연변이에 대해 선택된 적이 없는, 올라파립 또는 이의 염, 수화물, 용매화물 또는 전구약물.

청구항 23

제22항에 있어서, 대상체는 아비라테론 아세테이트 또는 이의 염을 단독으로 제공받은 대상체의 경우보다 무진행 생존율이 적어도 약 6개월 더 긴, 올라파립.

청구항 24

제22항 또는 제23항에 있어서, 암은 전이된 적이 있는, 올라파립.

청구항 25

제24항에 있어서, 전이는 뼈 및/또는 림프절로의 전이인, 올라파립.

청구항 26

제24항에 있어서, 전이는 내장 전이인, 올라파립.

청구항 27

제22항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 암은 mCRPC인, 올라파립.

청구항 28

제22항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 암 세포는 하나 이상의 HRR 유전자에서 야생형인, 올라파립.

청구항 29

제22항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 암 세포는 하나 이상의 HRR 유전자 돌연변이를 포함하는, 올라파립.

청구항 30

제22항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 암은 하나 이상의 HRR 유전자 돌연변이를 포함하는 mCRPC인, 올라파립.

청구항 31

제29항 또는 제30항에 있어서, HRR 유전자 돌연변이는 *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *BRIP1*, *BARD1*, *CDK12*, *CHEK1*, *CHEK2*, *FANCL*, *PALB2*, *PPP2R2A*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D*, 및 *RAD54L* 유전자 돌연변이로부터 선택되거나; 암 세포는 *BRCA1*, *BRCA2*, 및/또는 *ATM* 유전자 돌연변이를 포함하거나; 암 세포는 *BRCA1* 및/또는 *BRCA2* 유전자 돌연변이를 포함하는, 올라파립.

청구항 32

제22항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 전립선암은 mCRPC이고, 대상체는 치료를 받은 적이 없는 상태인, 올라파립.

청구항 33

제32항에 있어서, 대상체는 탁산 기반 화학요법을 이전에 제공받은 적이 없으며, 선택적으로 탁산 기반 화학요법은 도세탁셀인, 올라파립.

청구항 34

제22항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 새로운 호르몬 제제 화학요법을 이전에 제공받은 적이 없고, 선택적으로 새로운 호르몬 제제는 아비라테론 아세테이트 또는 이의 염인, 올라파립.

청구항 35

제22항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 탁산 기반 화학요법을 이전에 제공받은 적이 있는, 올라파립.

청구항 36

제22항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 새로운 호르몬 제제 화학요법을 이전에 제공받은 적이 있고, 선택적으로 새로운 호르몬 제제는 엔잘루타미드 또는 아비라테론 아세테이트 또는 이의 염인, 올라파립.

청구항 37

제22항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 암은 하나 이상의 HRR 유전자 돌연변이에서 야생형인 mCRPC이고, 대상체는 도세탁셀을 이전에 제공받은 적이 없는, 올라파립.

청구항 38

제22항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 1일당 약 400 내지 800 mg 범위의 양으로 투여되는, 올라파립.

청구항 39

제22항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 일일 약 600 mg의 양으로 투여되는, 올라파립.

청구항 40

제22항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 일일 2회 약 300 mg의 양으로 투여되는, 올라파립.

청구항 41

제22항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 아비라테론은 일일 약 500 내지 1500 mg 범위의 양으로 투여되는, 올라파립.

청구항 42

제22항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 아비라테론은 일일 약 800 내지 1200 mg 범위의 양으로 투여되는, 올라파립.

청구항 43

제22항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 아비라테론은 일일 약 1000 mg의 양으로 투여되고, 선택적으로 일일 1회 경구로 투여되는, 올라파립.

청구항 44

제22항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 일일 약 10 mg의 양, 선택적으로 일일 2회 약 5 mg의 양으로 프레드니손 또는 프레드니솔론을 투여하는 것을 추가로 포함하는, 올라파립.

청구항 45

제23항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 무진행 생존율은 약 6 내지 18개월 더 길거나, 약 6 내지 14개월 더 길거나, 약 6 내지 12개월 더 긴, 올라파립.

청구항 46

제23항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 무진행 생존율은 약 8 내지 18개월 더 길거나, 약 8 내지 14개월 더 길거나, 약 8 내지 12개월 더 긴, 올라파립.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 개시내용의 배경기술

[0002] 본 개시내용의 분야

[0003] 본 개시내용은 대상체에서 전립선암을 치료하는 방법에 관한 것이다. 본 개시내용은 더욱 구체적으로는 대상체에게 올라파립 및 아비라테론을 투여함으로써 전립선암, 예컨대, 전이성 거세 저항성 전립선암을 치료하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

- [0004] 전이성 거세 저항성 전립선암(mCRPC)은 분자적으로 이질적인 질환이며 결과가 불량하다. mCRPC가 있는 환자의 최대 30%에서 종양은 유해한 DNA 손상 복구 유전자 이상을 보유한다. 이러한 변경 중 가장 흔한 것 중에서는 *BRCA1* 및 *BRCA2*는 잘 특징규명된 상동 재조합 복구(homologous recombination repair, HRR) 유전자이고, *ATM*은 간접적으로 DNA 손상을 검출하고 HRR을 활성화하는 기능을 한다. HRR에 직접 또는 간접적인 역할을 하는 이들 및 기타 유전자의 기능 상실 변경은 더 공격적인 전립선암과 연관된다.
- [0005] 현재, 치료를 위한 분자적 계층화는 상당한 환자 간 유전체 이질성의 증거에도 불구하고 전이성 전립선암에 대한 표준 치료가 아니다. 진행성 전립선암에 대한 대부분의 치료 전략은 안드로겐 수용체 신호전달을 표적으로 하고; 탁산 기반 화학요법 및 방사성약물 또한 승인되었다. 지난 10년 동안 이들 약물이 결과를 개선했음에도 불구하고, 전이성 전립선암은 여전히 변함없이 사망으로 이어지며, 분자적 계층화를 포함하는 새로운 치료 전략이 시급히 필요하다.
- [0006] 전이성 전립선암의 유전체 연구는 다수의 잠재적으로 실행 가능한 재발성 유전체 이상(potentially actionable recurrent genomic aberration)을 식별했으며, 여기에는 20 내지 25%의 사례에서 DNA 복구 유전자의 기능 상실 변경, 예컨대, HRR 유전자의 결함이 포함된다. HRR 유전자 변경은 전립선암 및 기타 암에서 폴리(아데노신 디포스페이트-리보스) 폴리머라제(PARP) 저해에 대한 감수성을 부여한다. HRR 유전자 변경을 보유하는 mCRPC가 있는 환자에서 PARP 저해제인 올라파립의 항종양 활성이 보고되었다. PARP 저해에 대한 반응은 DNA 이중 가닥 절단(DNA double strand break) 및 HRR의 결함으로 이어지는 PARP 트래핑(trapping), 복제 분기점의 물리적 방해를 포함하는 다수의 기전을 통해 발생할 수 있다.
- [0007] mCRPC의 1차 설정(first-line setting)에서 현재 치료 옵션은 환자가 초기 진단 이후 제공받은 치료의 타입에 따라 차세대 호르몬 제제(next-generation hormonal agent, NHA)인 아비라테론 및 엔잘루타미드, 및 탁산 기반 화학요법으로 주로 구성된다. 이들 제제의 보고된 임상 활성에도 불구하고, 전반적인 생존율은 대략 3년이며 5년 생존율은 대략 30%이다. 실제 설정에서는 대략 50%의 mCRPC 환자가 생명 연장 요법을 단 1번만 제공받는다.
- [0008] 따라서 전립선암의 진행 및 재발의 유의한 지연, 및 잠재적으로 치료율의 개선을 제공하는 치료에 대한 필요성이 여전히 존재한다.

발명의 내용

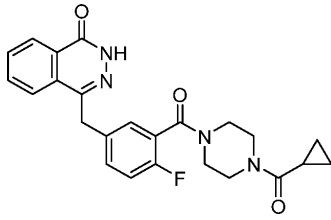
- [0009] 본 개시내용의 일 양태는 대상체에서 전립선암을 치료하는 방법을 제공한다. 이러한 방법은 대상체에게 치료적 유효량의 4-[(3-{[4-(사이클로프로판-카르보닐)피페라진-1-일]카르보닐}-4-플루오로페닐)메틸]-2H-프탈라진-1-온(올라파립) 또는 이의 염, 수화물, 용매화물 또는 전구약물을 투여하는 단계; 및 대상체에게 치료적 유효량의 (3β)-17-(3-피리디닐) 안드로스타-5,16-디엔-3-일 아세테이트(아비라테론 아세테이트) 또는 이의 염, 수화물 또는 용매화물을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0010] 본 개시내용의 또 다른 양태는 대상체에서 전립선암의 치료에 사용하기 위한 올라파립 또는 이의 염, 수화물, 용매화물 또는 전구약물을 제공하고, 상기 치료는 상기 올라파립, 또는 이의 염, 수화물, 용매화물 또는 전구약물, 및 아비라테론 아세테이트 또는 이의 염, 수화물 또는 용매화물을 상기 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0011] 본 개시내용의 방법, 용도 및 조성물의 특정 구현예에서, 올라파립 또는 이의 염, 수화물, 용매화물 또는 전구약물, 및 아비라테론 또는 이의 염, 수화물 또는 용매화물을 제공받은 환자의 경우 무진행 생존율은 아비라테론 아세테이트를 단독으로 제공받은 대상체의 경우보다 적어도 약 6개월 더 길다.
- [0012] 본 개시내용의 방법, 용도 및 조성물의 특정 구현예에서, 전립선암은 mCRPC이고 대상체는 치료를 받은 적이 없는 상태(treatment naïve)이다.
- [0013] 본 개시내용의 방법, 용도 및 조성물의 특정 구현예에서, 대상체는 암의 상동 재조합 복구(HRR) 유전자 돌연변이(들)에 대해 선택된 바 없다.
- [0014] 본 발명의 이러한 및 다른 특징 및 장점은 첨부된 청구범위와 함께 다음의 상세한 설명으로부터 더욱 완전하게 이해될 것이다. 청구범위의 범주는 본 명세서에 기재된 특징 및 장점에 대한 특정 논의가 아니라 그 안의 인용에 의해 정의된다는 점에 유의한다.

도면의 간단한 설명

- [0015] 첨부된 도면은 본 개시내용의 조성물 및 방법에 대한 추가적인 이해를 제공하기 위해 포함되어 있으며, 본 명세서에 포함되고 그 일부를 구성한다. 도면은 본 개시내용의 하나 이상의 구현예(들)를 예시하고, 설명과 함께 본 개시내용의 원리 및 동작을 설명하는 역할을 한다.
- 도 1a는 실시예에 제공된 연구의 환자에 대한 조사자 평가에 의한 영상 기반 무진행 생존율(PFS)의 카플란-마이어 추정치를 제공한다.
- 도 1b는 실시예에 제공된 연구의 환자에 대한 맹검 독립 중앙 검토(blinded independent central review)에 의한 영상 기반 PFS의 카플란-마이어 추정치를 제공한다.
- 도 2a 및 도 2b는 실시예에 제공된 연구의 환자에 대한 조사자 평가에 의한 영상 기반 PFS의 사전 지정된 하위 그룹 분석의 포레스트 플롯을 제공한다. 수행된 분석에는 일차 풀링 전략에서 선택된 계층화 요인이 공변량으로서 포함되었다. 각 하위그룹 분석은 치료, 요인, 및 요인 상호작용에 의한 치료에 대한 용어를 포함하는 콕스 비례 위험 모델을 사용하여 수행하였다. 1 미만의 위험비는 올라파립 및 아비라테론 아세트아이드를 제공받는 환자 그룹에서 진행의 위험이 더 낮음을 암시한다. 원의 크기는 사례의 수에 비례한다. 어느 치료군에서든 사례가 5건 미만인 하위그룹 카테고리는 NC로 제시한다. *베이스라인 평가가 없는 환자는 배제한다. ctDNA, 순환 종양 DNA; ECOG, 동부협력종양학회; HRRm, 상동 재조합 복구 유전자 돌연변이; mHSPC, 전이성 호르몬 감수성 전립선암; NC, 계산할 수 없음; PSA, 전립선 특이항원.
- 도 3a는 실시예에 제공된 연구의 환자에 대한 조사자 평가에 의한 전반적인 생존율의 카플란-마이어 추정치를 제공한다. 이 도면에서, NR은 도달하지 못함(not reached)을 의미한다.
- 도 3b는 실시예에 제공된 연구의 환자에 대한 조사자 평가에 의한 제2 진행 또는 사망까지의 시간의 카플란-마이어 추정치를 제공한다.
- 도 3c는 실시예에 제공된 연구의 환자에 대한 조사자 평가에 의한 제1 후속 요법 또는 사망까지의 시간의 카플란-마이어 추정치를 제공한다. 이 도면에서, NR은 도달하지 못함을 의미한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0016] 개시된 프로세스 및 재료를 기술하기에 앞서, 본원에 기술된 양태는 특정 구현예로 제한되지 않으며, 당연히도 다양할 수 있다는 점을 이해해야 한다. 또한, 본원에서 사용되는 용어는 단지 특정 양태를 설명하려는 목적을 위한 것이며, 본원에서 구체적으로 정의되지 않는 한, 제한하려는 것이 아님이 이해되어야 한다.
- [0017] 본 개시내용을 고려하여, 본원에 기술된 방법, 용도 및 조성물은 당업자에 의해 원하는 필요사항을 충족하도록 구성될 수 있다. 본 개시내용은 전립선암의 치료의 개선을 제공한다. 특정 구현예에서, 암은 전이된 전립선암이다. 예를 들어, 전이는 뼈 및/또는 림프절로의 전이이다. 또한 전이는 내장 전이일 수 있다. 특정 구현예에서, 암은 전이성 거세 저항성 전립선암(mCRPC)이다. "전이성" 상태는 뼈 스캔, 컴퓨터 단층촬영(CT) 또는 자기 공명 영상(MRI) 스캔 상에서 적어도 하나의 전이성 병변으로 정의된다.
- [0018] 본원에서 사용된 용어 "개체", "환자" 또는 "대상체"는 상호교환적으로 사용되며, 포유동물을 포함하는 임의의 동물, 가장 바람직하게는 인간을 지칭한다.
- [0019] 위에 제공된 바와 같이, 본원에 기술된 바와 같은 본 개시내용의 방법, 용도 및 조성물에는 올라파립의 투여가 필요하다. 본원에서 사용된 "올라파립"은 분자 4-[(3-{[4-(사이클로프로판-카르보닐)피페라진-1-일]카르보닐}-4-플루오로페닐)메틸]-2H-프탈라진-1-온을 지칭한다. 분자 올라파립은 이의 염, 수화물, 용매화물 또는 전구약물의 형태로 이용될 수 있다. 다음 구조를 갖는 4-[(3-{[4-(사이클로프로판-카르보닐)피페라진-1-일]카르보닐}-4-플루오로페닐)메틸]-2H-프탈라진-1-온(올라파립)은 본원에 참조로 포함된 국제 공개 번호 WO 2004/080976 A1에 개시되어 있다.



[0020]

[0021]

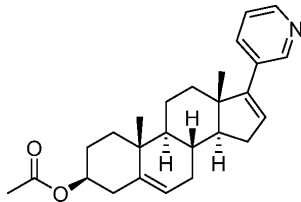
올라파립은 바람직하게는 약제학적 조성물의 형태로 투여된다. 올라파립의 치료적 유효량은 이전에 확립된 바 있다. 예를 들어, 특정 구현예에서, 올라파립의 치료적 유효량은 1일당 약 400 내지 800 mg 범위이다. 예를 들어, 특정 구현예에서, 올라파립은 일일 약 600 mg의 양으로 투여(예를 들어, 일일 2회 약 300 mg으로 복용)된다.

[0022]

본원에서 사용된 구절 "치료적 유효량" 또는 "유효량"은 연구자, 의사, 의사 또는 기타 임상가가 조직, 시스템, 동물, 개체 또는 인간에서 찾고자 하는 생물학적 또는 의학 반응을 유발하는 활성 화합물 또는 약제학적 제제의 양을 지칭한다.

[0023]

본원에 기술된 본 개시내용의 방법, 용도 및 조성물에는 또한 아비라테론 또는 이의 염, 수화물, 용매화물 또는 전구약물의 투여가 필요하다. 아비라테론의 적합한 전구약물의 예로는 아비라테론 아세테이트가 있다. 본원에서 사용된 "아비라테론 아세테이트"는 다음 구조를 갖는 분자 (3 β)-17-(3-피리디닐) 안드로스타-5,16-디엔-3-일 아세테이트(또는 [(3S,8R,9S,10R,13S,14S)-10,13-디메틸-17-피리딘-3-일-2,3,4,7,8,9,11,12,14,15-테카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-3-일] 아세테이트)를 지칭한다:



[0024]

[0025]

분자 아비라테론 아세테이트는 염, 수화물 또는 용매화물로서 이용될 수 있다.

[0026]

아비라테론 아세테이트는 바람직하게는 약제학적 조성물의 형태로 투여된다. 아비라테론 아세테이트의 치료적으로 유효한 투여량은 이전에 확립된 바 있다. 예를 들어, 특정 구현예에서, 아비라테론의 치료적 유효량은 1일당 약 500 내지 1500 mg, 예를 들어, 1일당 약 800 내지 1200 mg 범위이다. 예를 들어, 특정 구현예에서, 아비라테론 아세테이트는 일일 약 1000 mg의 양으로 (예를 들어, 일일 1회 경구로) 투여된다. 이전에 확립된 바와 같이, 아비라테론 아세테이트는 프레드니손(일일 2회 경구로 5 mg) 또는 프레드니솔론(일일 2회 경구로 5 mg)과 병용하여 투여된다.

[0027]

올라파립 투여는 아비라테론 아세테이트의 투여와 개별적으로, 순차적으로 또는 동시에 이루어질 수 있다. 특정 구현예에서, 투여는 동시적 및/또는 순차적이다.

[0028]

본 발명자들은 또한 예상외로, 올라파립을 아비라테론 아세테이트와 병용하여 투여하는 것이 아비라테론 아세테이트를 단독으로 제공받은(즉, 올라파립 또한 제공받지 않고 아비라테론 아세테이트를 제공받은 대상체)와 비교하여 대상체에서 무진행 생존율(예컨대, 연조직 병변의 경우 고형 종양 반응 평가 기준(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)[RECIST 1.1] 및/또는 뼈 병변 및/또는 사망의 경우 전립선암 실무그룹-3(Prostate Cancer Working Group-3)[PCWG-3] 기준에 의해 평가한 영상 기반 또는 방사선학적 무진행 생존율, "PFS" 또는 "rPFS"), 또는 기타 핵심 치료 지표, 예컨대, 전반적인 생존율(OS), 제1 후속 요법 또는 사망(TFST), 제2 진행 또는 사망까지의 시간(PFS2), 객관적 반응률(ORR), 전립선 특이항원(PSA) 반응률 및 PSA 진행까지의 시간을 개선하기에 충분하다는 것을 발견하였다. 예를 들어, 본 발명자들은 전체 대상체 집단에서 아비라테론 아세테이트와 병용하여 올라파립을 제공받은 대상체의 경우 아비라테론 아세테이트를 단독으로 제공받은 대상체의 경우보다 무진행 생존율이 적어도 약 6개월 더 길다는 것을 발견하였다. 특정 구현예에서, 무진행 생존율은 약 6개월 내지 18개월 더 길거나, 약 6개월 내지 14개월 더 길거나, 약 6개월 내지 12개월 더 길다. 특정 구현예에서, 무진행 생존율은 약 8개월 내지 18개월 더 길거나, 약 8개월 내지 14개월 더 길거나, 약 8개월 내지 12개월 더 길다.

[0029]

놀랍게도, 환자에서, 그 HRR 유전자 돌연변이 상태(즉, HRRm 및 비-HRRm 하위그룹 둘 모두)에 관계없이 무진행

생존율의 개선이 관찰되었다. 따라서 특정 구현예에서, 환자는 HRRm으로 선택되지 않는다. 예를 들어, 특정 구현예에서, 본 개시내용의 방법은 이전 치료에 기반하여 대상체를 선택하는 단계를 추가로 포함하고/하거나, 환자를 선택하는 단계는 환자를 하나 이상의 HRR 유전자 돌연변이를 포함하는 암 세포를 갖는 것으로 진단하는 단계를 포함하지 않는다. 예를 들어, 특정 구현예에서, 개시된 방법은 대상체의 암 세포의 HRRm 상태를 고려하지 않고 대상체를 선택하는 단계를 추가로 포함한다.

[0030] 본 개시내용의 방법, 용도 및 조성물의 다른 특정 구현예에서, 전립선암은 HRR 유전자 돌연변이를 포함하지 않는 mCRPC이다(예를 들어, 조직 분석, 생식세포계열 또는 혈장 시험 결과에 의해 임의의 샘플 타입에서 유해하거나 유해하다고 의심되는 생식세포계열 또는 체세포 돌연변이가 HRR 유전자 돌연변이가 검출되지 않는다)(본원에서 "비-HRRm"이라고도 함).

[0031] 본 개시내용의 또 다른 구현예는 전립선암이 상동 재조합 결핍(HRD) 암인 경우의 방법, 용도 및 조성물을 제공한다. 예를 들어, 암이 HRD 양성인지 여부는 Myriad Genetics myChoice® HRD, myChoice® HRD Plus 또는 적합한 동등한 검정으로 결정될 수 있다. 다른 특정 구현예에서, 본 개시내용의 방법은 대상체를 하나 이상의 HRR 유전자 돌연변이를 포함하는 암 세포를 갖는 것으로 식별하는 단계를 추가로 포함한다.

[0032] 본 개시내용의 방법, 용도 및 조성물의 다른 특정 구현예에서, 전립선암은 하나 이상의 HRR 유전자 돌연변이를 포함한다(본원에서 "HRRm"이라고도 함). 본원에 사용된 바와 같이, HRR 유전자 돌연변이는 조직, 생식세포계열 및 혈장을 포함하는, 분석된 샘플 중 하나 이상에서 검출된 유해하거나 유해하다고 의심되는 생식세포계열 또는 체세포 돌연변이를 포함한다.

[0033] 특정 구현예에서, 암 세포는 *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *BRIP1*, *BARD1*, *CDK12*, *CHEK1*, *CHEK2*, *FANCL*, *PALB2*, *PPP2R2A*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D*, 및 *RAD54L* 유전자 돌연변이로부터 선택되는 HRR 유전자 돌연변이를 포함한다. 특정 구현예에서, 암 세포는 *BRCA1*, *BRCA2*, 및/또는 *ATM* 유전자 돌연변이를 포함한다. 다른 특정 구현예에서, 본 개시내용의 방법, 용도 및 조성물은 *BRCA1*, *BRCA2* 및/또는 *ATM* 유전자 돌연변이를 포함하는 암 세포를 갖는 대상체를 식별하는 것을 추가로 포함한다. 특정 구현예에서, 암 세포는 *BRCA1* 및/또는 *BRCA2* 유전자 돌연변이를 포함한다. 특정 구현예에서, 암 세포는 *ATM* 유전자 돌연변이를 포함한다. 특정 구현예에서, 암 세포는 *BRIP1*, *BARD1*, *CDK12*, *CHEK1*, *CHEK2*, *FANCL*, *PALB2*, *PPP2R2A*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D*, 및/또는 *RAD54L* 유전자 돌연변이를 포함한다.

[0034] 본 개시내용의 방법, 용도 및 조성물의 다른 특정 구현예에서, 전립선암은 하나 이상의 HRR 유전자 돌연변이를 포함하는 mCRPC이다.

[0035] 대상체가 하기에 정의된 바와 같이 치료를 받은 적이 없는 상태인 특정 구현예에서, 무진행 생존율은 약 6개월 내지 18개월 더 길다(예를 들어, 약 6개월 내지 14개월 더 길거나, 약 6개월 내지 12개월 더 길거나, 약 8개월 내지 18개월 더 길거나, 적어도 약 6개월 더 길거나, 적어도 약 8개월 더 길다).

[0036] 따라서 특정 구현예에서, 본 개시내용의 방법, 용도 및 조성물은 1차 치료로도 유용하며, 여기서 대상체는 치료를 받은 적이 없는 상태이다. 본원에서 사용된 "치료를 받은 적이 없는 상태의" 대상체는 임의의 세포독성 화학요법(예컨대, 1차 백금 및/또는 탁산 기반 화학요법 또는 도세탁셀), 및/또는 전립선암, 예컨대, mCRPC에 대한 새로운 호르몬 제제(NHA) 화학요법(예컨대, 엔잘루타미드 또는 아비라테론) 또는 임의의 기타 전신 치료(승인된 약물 또는 실험적 화합물)를 이전에 제공받거나 완료한 적이 없는 대상체를 지칭한다. 특정 구현예에서, 치료를 받은 적이 없는 상태의 대상체는 국소 전립선암 치료 단계 동안 또는 전이성 호르몬 감수성 전립선암(mHSPC) 단계 동안 도세탁셀을 이전에 제공받은 적이 있다. 특정 구현예에서, 치료를 받은 적이 없는 상태의 대상체는 전립선암에 대해 아비라테론 또는 이의 염, 수화물, 용매화물 또는 에스테르(예컨대, 아비라테론 아세테이트)를 이전에, 예를 들어, 임의의 치료 단계 동안 제공받은 적이 없다.

[0037] 본 개시내용의 방법, 용도 및 조성물의 다른 특정 구현예에서, 전립선암은 mCRPC이고, 대상체는 도세탁셀을 이전에 제공받은 적이 없다.

[0038] 대상체가 국소 전립선암 및/또는 전이성 호르몬 감수성(mHSPC) 단계의 질환에 대한 선행보조(neoadjuvant)/보조(adjunct) 치료 동안 이전 화학요법(예컨대, 도세탁셀)을 제공받은 특정 구현예에서, 무진행 생존율은 약 8 내지 24개월 더 길다(예를 들어, 약 8 내지 20개월 더 길거나, 약 8 내지 18개월 더 길거나, 적어도 약 8개월 더 길거나, 적어도 약 10개월 더 길거나, 적어도 약 12개월 더 길다).

[0039] 따라서 본 개시내용의 방법, 용도 및 조성물은 2차 치료로도 유용하며, 여기서 대상체는 1차 요법을 이전에 제공받은 적이 있다. 본 개시내용의 방법, 용도 및 조성물은 특정 구현예에서, 1차 화학요법을 이전에 제공받거나

완료한 적이 있는 대상체의 암 진행 및 재발의 지연을 제공할 수 있다. 예를 들어, 특정 구현예에서, 대상체는 1차 백금 및/또는 탁산 기반 화학요법, 예컨대, 도세탁셀을 이전에 제공받거나 완료한 적이 있다. 다른 특정 구현예에서, 대상체는 NHA 화학요법, 예컨대, 엔잘루타미드 또는 아비라테론을 이전에 제공받은 적이 있거나 완료한 적이 있다.

[0040] 본 개시내용의 방법, 용도 및 조성물의 다른 특정 구현예에서, 전립선암은 mCRPC이고, 대상체는 도세탁셀을 이전에 제공받은 적이 있다.

[0041] **실시예**

[0042] 본 개시내용의 방법, 용도 및 조성물은 다음의 실시예에 의해 추가로 예시되고, 이는 본 개시내용을 범주 또는 사상에 있어서 그에 기술된 특정 절차 및 화합물로 제한하는 것으로 해석되지 않아야 한다.

[0043] **연구 설계 및 목적**

[0044] 올라파립 대 엔잘루타미드 또는 아비라테론의 효능은 무작위 배정, 개방-표지, 다기관 시험인 PROfound(NCT02987543)에서 평가하였다. PROfound 시험은 NHA를 투여받고 질환이 진행된 *BRCA1*, *BRCA2* 및 *ATM* 돌연변이를 보유하는 mCRPC가 있는 환자에서 올라파립을 이용하여 영상 기반 무진행 생존율 및 전반적인 생존율 이익을 입증하였다. HRR 유전자의 변형이 있는 전체 시험 집단 중의 환자에서 영상 기반 무진행 생존율 및 전반적인 생존율이 연장되는 경향 또한 관찰되었다.

[0045] 본 연구에 대한 근거는 PARP 저해제를 NHA와 병용할 경우, HRR 유전자 돌연변이(HRRm)를 갖는지의 여부와 관계 없이 환자에 대해 조합된 항암 효과가 있을 수 있음을 시사하는 전임상 모델에 기반한다. 이론에 얽매이지는 않지만, 이는 잠재적으로 PARP가 안드로겐 수용체(AR) 신호전달의 긍정적 공동 조절에 관여하기 때문일 것으로 여겨지며, 이는 PARP/AR 신호전달이 공동 저해될 때 AR 표적 유전자 억제의 향상으로 이어진다. 일부 연구는 NHA가 일부 HRR 유전자의 전사를 저해하고; 그에 따라 비유전적 기전을 통해 HRR 결핍 및 PARP 저해제에 대한 감수성 증가를 유도한다는 것을 보고한 바 있다.

[0046] 본 연구의 설계는 mCRPC가 있는 환자의 1차 치료에서 아비라테론 아세테이트 및 올라파립의 이중 맹검 무작위 배정 III상 시험이었던 PROpel 시험(NCT03732820)으로서 실행에 옮겨졌으며, 본 실시예에서 설명된다. 적절한 환자를 아비라테론 아세테이트 및 올라파립 또는 아비라테론 아세테이트 및 위약을 제공받도록 무작위 배정하였다. 일차 목적은 조사자가 평가한 영상 기반 무진행 생존율에 의해 효능을 평가하는 것이었다. 청구된 구현예는 PROpel 시험 동안 발생한 데이터 및 관찰 결과에 기반한다.

[0047] **방법**

[0048] **환자 집단.** 적절한 환자는 18세 이상(또는 한국에서는 19세 이상)이고, 뼈 스캔, 컴퓨터 단층촬영 또는 자기 공명 영상 스캔에서 적어도 하나의 문서화된 전이성 병변이 있는, 조직학 또는 세포학적으로 확인된 전립선 선암이 있었다. 안드로겐 고갈 요법(ADT) 및 4주 휴약 기간을 둔 1세대 항-안드로겐 제제(예를 들어, 비칼루타미드, 닐루타미드 및 플루타미드)를 제외하고, mCRPC 1차 설정에서 이전 전신 치료는 허용되지 않았다(즉, 환자는 mCRPC 단계에서 치료를 받은 적이 없는 상태였고, 예를 들어, 환자는 mCRPC 설정에서 임의의 세포독성 화학요법, NHA 또는 기타 전신 치료(승인된 약물 또는 실험적 화합물)를 제공받지 않았어야 한다). 국소 전립선암 및 전이성 호르몬 감수성(mHSPC) 단계의 질환에 대한 선행보조/보조 치료 동안 도세탁셀은 이러한 치료 동안 또는 그 직후에 실패 또는 질환 진행의 징후가 나타나지 않는 한 허용되었다. mCRPC 단계 이전에, 치료 동안 PSA 진행/임상적 진행/라디오그래피 진행(radiographic progression) 없이 2세대 항안드로겐 제제(아비라테론 제외)를 이용한 치료는, 무작위 배정으로부터 적어도 12개월 전에 치료를 중단한 경우 허용되었다.

[0049] **시험 설계 및 중재.** 이는 이중 맹검, 위약 대조, III상 시험이었다. 적절한 환자를 올라파립(일일 2회 300 mg) 또는 위약이 병용되는 아비라테론 아세테이트(일일 1회 1000 mg)를 이용한 치료로 무작위 배정하였다(1:1). 모든 환자는 아비라테론 아세테이트의 표지 요구사항에 따라 프레드니손 또는 프레드니솔론(일일 2회 5 mg)을 제공받았다. 무작위 배정은 베이스라인에서 원격 전이 타입(뼈 단독/내장/기타)에 의해, 그리고 mHSPC 단계의 질환에서 도세탁셀 치료(예 또는 아니오)에 의해 계층화하였다. 연구 치료는 조사자가 (연조직 병변의 경우 고형 종양 반응 평가 기준[RECIST 1.1], 및 뼈 병변의 경우 전립선암 실무그룹-3[PCWG-3] 기준을 사용하여) 객관적인 영상 기반 진행성 질환을 평가할 때, 허용할 수 없는 독성이 있을 때, 또는 동이의 철회가 있을 때까지 계속하였다. 객관적인 질환 진행에 따라, 추가적인 치료 옵션은 조사자의 재량에 맡겼다. 환자가 임상적 이익을 계속 제공받을 수 있고, 심각한 독성을 경험하지 않으며, 이용 가능한 더 나은 대체 치료가 없다고 조사자에 의해 여겨지는 경우 환자는 연구 치료를 계속할 수 있었다. 위약으로부터 아비라테론 아세테이트와 병용한 올라파립 제

공으로의 교차는 허용되지 않았다.

- [0050] **평가변수.** 일차 평가변수는 질환 진행의 부재 하에서 영상 기반 무진행 생존율 또는 임의의 원인으로 인한 사망이었다. 잠재적인 예후 요인에 걸친 치료 효과의 일관성을 평가하기 위해, 조사자가 평가한 영상 기반 무진행 생존율의 맹검 독립 중앙 검토 및 탐색적 하위그룹 분석에 의한 감수성 분석을 사전 지정하였다. 하위그룹에 HRRm 상태를 포함시켰다.
- [0051] 핵심 이차 평가변수는 전반적인 생존율이었다. 기타 이차 평가변수에 제1 후속 요법 또는 사망까지의 시간(TFST), 제2 진행 또는 사망까지의 시간(PFS2) 및 환자-보고 결과를 포함시켰다. 추가적인 탐색적 평가변수는 객관적 반응률(ORR), 전립선 특이항원(PSA) 반응률 및 PSA 진행까지의 시간이었다.
- [0052] 안전성은 신체 검사 결과, 활력 징후, ECG 결과 및 실험실 시험 결과에 기반한 이상 사례 및 심각한 이상 사례(이상 사례에 대한 공통 용어 기준 v.4.03에 따름)의 보고를 통해 평가하였다.
- [0053] **통계 분석.** 치료 의향(intention-to-treat) 집단에 대해 효능을 분석하였고, 임의의 양의 아비라테론 아세테이트, 올라파립 또는 위약을 제공받은 모든 환자에 대해 안전성을 분석하였다. 올라파립의 적어도 하나의 용량을 제공받은 환자는 아비라테론 아세테이트 및 올라파립 아암에 포함시켰다.
- [0054] 본 실시예에서는 영상 기반 무진행 생존율의 일차 평가변수의 제1 계획된 중간 분석을 보고한다. 영상 기반 무진행 생존율은 제2 데이터 컷오프 시 보고할 것이다. 전반적인 생존율은 제3 데이터 컷오프를 포함하여 모든 지점에서 공식적으로 시험할 것이다.
- [0055] 샘플 크기를 796명의 환자로 하여, 대략 379건의 진행 또는 사망 사례(47.6% 성숙도)가 있었을 때 제1 중간 분석을 행하도록 계획하여, 0.014의 단측 알파에서 94.1%의 검정력을 제공함으로써, 시험 아암 간 영상 기반 무진행 생존율에 통계적으로 유의한 차이가 있음을 보여주고 진행 또는 사망에 대한 위험비를 0.68로 가정하였다.
- [0056] 다중 검정 절차에 의해 전체 단측 제1종 오류율을 2.5%로 조절하였다. 영상 기반 무진행 생존율의 일차 평가변수가 통계적으로 유의하였을 경우, 전반적인 생존율은 계층적 방식으로 시험할 것이다.
- [0057] 사례까지의-시간 평가변수(time-to-event endpoint)의 경우, 양측 P값을 계산하기 위해 계층화 로그 순위 검정을 사용하였다. 위험비 및 95% 신뢰 구간(CI)은 2개의 계층화 변수를 공변량으로서 포함하는 콕스 비례 위험 모델을 사용하여 계산하였다. 카플란-마이어 플롯을 사용하여 중앙값을 계산하였다.
- [0058] **결과**
- [0059] **스크리닝 및 무작위 배정.** 17개국에 걸친 이 다기관 시험에서 1,103명의 환자를 스크리닝하였고; 796명의 환자가 적격성 기준을 충족하여 무작위 배정되었다.
- [0060] **환자 특성.** 총 399명의 환자를 아비라테론 아세테이트 및 올라파립에 할당하였고, 397명을 아비라테론 아세테이트 및 위약에 할당하였다. 베이스라인 특성은 일반적으로 아암 간에 균형이 잘 잡혀 있었다(표 1). ctDNA 시험에 기반하여 환자의 67.3%를 비-HRRm 하위그룹에 포함시켰다.
- [0061] [표 1]

[0062]

베이스라인에서 환자의 특성

	아비라테론 및 올라파립(n=399)	아비라테론 및 위약(n=397)
무작위 배정 시 중앙값 연령, 세 (범위)	69.0 (43–91)	70.0 (46–88)
무작위 배정 시 65 세 이상의 연령, n(%)	269 (67.4)	300 (75.6)
인종, n(%)		
백인	282 (70.7)	275 (69.3)
아시아인	66 (16.5)	72 (18.1)
흑인 또는 아프리카계 미국인	14 (3.5)	11 (2.8)
기타	15 (3.8)	9 (2.3)
누락	22 (5.5)	30 (7.6)
조직학, 선암, n(%)	398 (99.7)	397 (100)
글리슨 점수, n(%)		
≥8	265 (66.4)	258 (65.0)
누락	13 (3.3)	5 (1.3)
초기 진단 시 원격 전이, n(%)	257 (64.4)	242 (61.0)
누락	1 (0.3)	1 (0.3)
ECOG, n(%)		
(0) 정상 활성	286 (71.7)	272 (68.5)
(1) 제한된 활성	112 (28.1)	124 (31.2)
누락	1 (0.3)	1 (0.3)
진행의 타입, n(%)		
PSA 진행	172 (43.1)	173 (43.6)
영상 기반 진행	92 (23.1)	73 (18.4)
둘 모두	134 (33.6)	150 (37.8)
누락	1 (0.3)	1 (0.3)
이전 도세탁셀 치료 예	97 (24.3)	98 (24.7)

[0063]

	아비라테론 및 올라파립(n=399)	아비라테론 및 위약(n=397)
mHSPC 단계 시	90 (22.6)	89 (22.4)
NHA 를 이용한 이전 치료*, n(%)		
예	1 (0.3)	0
치유 의도(curative intent)가 있는 이전 국소 치료, n(%)		
예	134 (33.6)	144 (36.3)
베이스라인 통증 점수(BPI-SF 항목 3 점수) [†] , n(%)		
0(통증 없음)	133 (33.3)	137 (34.5)
0 초과 내지 4 미만(경미한 통증)	151 (37.8)	173 (43.6)
4 내지 6 미만(중등도의 통증)	53 (13.3)	36 (9.1)
6 내지 10(중증의 통증)	32 (8.0)	28 (7.1)
누락	30 (7.5)	23 (5.8)
질환의 부위 [‡] , n(%)		
뼈	349 (87.5)	339 (85.4)
원위 림프절	133 (33.3)	119 (30.0)
국소영역(loco-regional) 림프절	82 (20.6)	89 (22.4)
전립선 및 인접 구조	47 (11.8)	46 (11.6)
호흡기(폐 포함)	40 (10.0)	42 (10.6)
간	15 (3.8)	18 (4.5)
HRRm 상태 [§]		
ctDNA 에 기반함, n(%)		
HRRm	98 (24.6)	100 (25.2)
비-HRRm	269 (67.4)	267 (67.3)
HRRm 인지 알 수 없음	32 (8.0)	30 (7.6)
조직 시험에 기반함, n(%)		
HRRm	62 (15.5)	56 (14.1)
비-HRRm	207 (51.9)	210 (52.9)
HRRm 인지 알 수 없음	130 (32.6)	131 (33.0)
초기 진단부터 무작위 배정까지의 중앙값 시간, 개월(범위)	33.6 (4–288)	39.5 (1–279)
베이스라인 S-전립선 특이항원, 중앙값(ug/L), (IQR)	17.90 (6.09–67.00)	16.81 (6.26–53.30)
S/P-알칼리성 포스파타제, 중앙값 ukat/L(IQR)	1.88 (1.35–3.38)	1.83 (1.30–3.35)
베이스라인 S/P-젖산 탈수소효소, 중앙값 ukat/L(IQR)	3.63 (3.07–4.69)	3.50 (2.93–4.42)
베이스라인 헤모글로빈, 중앙값 g/L, (IQR)	132.0 (123.0–139.0)	133.0 (124.0–140.0)

*호르몬 치료를 받은 적이 없는 상태(hormone-naïve state)에서 아비라테론을 이용한 치료는 허용되지 않았지만, 환자가 해당 치료 동안 전립선 특이항원, 임상적 또는 방사선학적 진행을 갖지 않고 무작위 배정으로부터 적어도 12개월 전에 치료를 중단한 경우에는, 다른 NHA 를 이용한 치료가 허용되었다.
[†]베이스라인 통증 점수는 BPI-SF 설문지 항목 3(가장 심한 통증)을 7일 베이스라인 기간 동안 적어도 1회 완료한 환자에 기반하며, 평균으로 제시된다. [‡]조사자는 1개를 초과하는 질환 부위를 선택할 수 있었다. "다른 국소적으로 진행된 부위", "다른 원위 부위" 및 "기타"에 대한 항목은 제외되었다. [§]HRRm:

	아비라테론 및 올라파립(n=399)	아비라테론 및 위약(n=397)
임의의 유해하거나 유해하다고 의심되는 HRR 유전자 돌연변이가 검출됨; 비-HRRm: 유해하거나 유해하다고 의심되는 HRR 유전자 돌연변이가 검출되지 않음; HRRm 인지 알 수 없음: 돌연변이 시험을 수행하지 않았거나, 샘플의 불충분한 양 또는 품질, 또는 분석 시 시퀀싱 또는 시퀀싱 후 단계에서의 기술적 실패로 인해 돌연변이 시험에 실패한 환자		

효능. 분석은 394명의 환자에게 영상 기반 진행 사례가 있었거나 394명의 환자가 사망한 후에 행하였다(49.5% 성숙도, 데이터 컷오프 2021년 7월 30일). 조사자 평가에 의한 중앙값 영상 기반 무진행 생존율은 아비라테론 아세트이트 및 올라파립 아암의 경우 아비라테론 아세트이트 및 위약 아암의 경우보다 유의하게 길었다(24.8 대 16.6개월; 위험비[HR] 0.66; 95% CI, 0.54 내지 0.81; P<0.001)(도 1a). 아비라테론 아세트이트 및 올라파립 아암에서는 진행 또는 사망 사례가 168건 있었고, 아비라테론 아세트이트 및 위약 아암에서는 226건 있었다. 중도절단된(censored) 데이터가 있는 환자에서 질환 진행에 대한 추적검사의 중앙값(범위) 지속기간은 아비라테론 아세트이트 및 올라파립 아암에서 19.3(0.03–30.59)개월이었고 아비라테론 아세트이트 및 위약 아암에서는 19.4(0.03–30.16)개월이었다.

맹검 독립 중앙 검토에 의한 영상 기반 무진행 생존율의 사전 지정된 감수성 분석은 일차 분석의 결과와 일치하

였다(중앙값 27.6 대 16.4개월; HR, 0.61; 95% CI, 0.49 내지 0.74)(도 1b). 아비라테론 아세테이트 및 올라파립 아암에서는 진행 또는 사망 사례가 157건 있었고, 아비라테론 아세테이트 및 위약 아암에서는 218건 있었다. 중도절단된 데이터가 있는 환자에서 질환 진행에 대한 추적검사의 중앙값(범위) 지속기간은 아비라테론 아세테이트 및 올라파립 아암에서 19.3(0.03-30.59)개월이었고 아비라테론 아세테이트 및 위약 아암에서는 19.2(0.03-30.16)개월이었다.

[0068] 모든 사전 지정된 하위그룹에 걸쳐 영상 기반 진행 무진행 생존율 이익이 관찰되었다(도 2a 및 도 2b). 상호작용 항(interaction term)이 없는 모델과 모든 하위그룹 상호작용이 포함된 모델의 적합도를 비교하는 전반적 상호작용 검정(global interaction test)은 10% 수준에서 유의하지 않았고($P=0.41$), 이는 하위그룹 간에 일관된 치료 효과가 있음을 시사한다.

[0069] 전반적인 생존율 데이터의 성숙도는 28.6%였지만, 전반적인 생존율은 연장되는 경향이 있었다(HR 0.86; 95% CI, 0.66 내지 1.12)(도 3a). 아비라테론 아세테이트 및 올라파립 아암에서는 107건의 사망이 있었고, 아비라테론 아세테이트 및 위약 아암에서는 121건 있었다. 중도절단된 데이터가 있는 환자에서 질환 진행에 대한 추적검사의 중앙값(범위) 지속기간은 아비라테론 아세테이트 및 올라파립 아암에서 22.2(0.03-32.56)개월이었고 아비라테론 아세테이트 및 위약 아암에서는 21.8(0.10-30.88)개월이었다.

[0070] TFST(HR 0.74; 95% CI, 0.61 내지 0.90) 및 PFS2(HR 0.69; 95% CI, 0.51 내지 0.94)는 제1 영상 기반 진행을 넘어서는 효능 이익을 뒷받침하였다(도 3b 및 도 3c).

[0071] TFST의 경우, 아비라테론 아세테이트 및 올라파립 아암에서는 제1 후속 요법을 제공받은 환자가 183명 있었고, 아비라테론 아세테이트 및 위약 아암에서는 환자가 221명 있었다. 제1 후속 요법까지의 시간(방사선요법 제외)은 무작위 배정부부터 무작위 배정된 치료의 중지 또는 임의의 원인으로 인한 사망(어느 것이든 더 빠른 쪽) 이후 제1 후속 항암 요법의 시작일까지의 시간으로 정의하였다. 분석 시 사망 사실이 알려지지 않았고 후속 요법이 있었던 사실이 알려지지 않은 임의의 환자는 마지막으로 알려진 시간에 제1 후속 요법을 제공받지 않은 것으로 중도절단되었다.

[0072] PFS2의 경우, 아비라테론 아세테이트 및 올라파립 아암에서는 70초의 진행 또는 사망 사례가 있었고, 아비라테론 아세테이트 및 위약 아암에서는 94초의 진행 또는 사망 사례가 발생하였다. 분석 시에 제2 질환 진행 사례가 없었거나 사망한 환자, 또는 제2 진행이 있었거나 2회 이상 방문을 놓친 후 사망한 환자는, 살아 있고 제2 질환 진행이 없는 것으로 알려진, 최근의 평가 가능한 평가 시에 중도절단되었다.

[0073] 베이스라인에서 측정 가능한 질환이 있는 환자 중 ORR은 아비라테론 아세테이트 및 위약 아암에서 48.1%(160명의 환자 중 77명)이었던 것과는 대조적으로, 아비라테론 아세테이트 및 올라파립 아암에서는 58.4%(161명의 환자 중 94명)였다(오즈비, 1.60; 95% CI, 1.02 내지 2.53).

[0074] 아비라테론 아세테이트 및 올라파립 아암에서 확인된 PSA 반응은 79.3%였고, 아비라테론 아세테이트 및 위약 아암에서는 69.2%였다. PSA 진행까지의 중앙값 시간은 아비라테론 아세테이트 및 올라파립 아암에서 아비라테론 아세테이트 및 위약 아암 각각에서의 12.0개월에 비해 도달하지 못함이었다(HR 0.55, 95% CI 0.45 내지 0.68).

[0075] **환자-보고 결과.** 모든 방문에 걸쳐 FACT-P(암 치료법의 기능적 평가 - 진립선) 총점의 베이스라인으로부터의 최소 제곱 평균 변화는 아비라테론 아세테이트 및 위약 아암에서 -4.03이었던 것과는 대조적으로, 아비라테론 아세테이트 및 올라파립 아암에서는 -4.85였고(차이 -0.82; 95% CI, -3.56 내지 1.92), 이는 올라파립을 아비라테론 아세테이트 치료에 추가했을 때 건강 관련 삶의 질(HRQoL)에 해가 되지 않았음을 시사한다.

[0076] **안전성.** 데이터 컷오프 시, 노출의 중앙값 총 지속기간은 올라파립의 경우 17.5개월, 위약의 경우 15.7개월, 아비라테론 아세테이트 및 올라파립 아암의 아비라테론 아세테이트의 경우 18.2개월, 및 아비라테론 아세테이트 및 위약 아암의 아비라테론 아세테이트의 경우 15.7개월이었다.

[0077] 아비라테론 아세테이트 및 올라파립 아암에서 가장 흔한 3가지 이상 사례는 빈혈, 오심, 및 피로였다. 빈혈은 아비라테론 아세테이트 및 올라파립 아암에서 60명의 환자(15.1%)에게, 그리고 아비라테론 아세테이트 및 위약 아암에서는 13명의 환자(3.3%)에게 발생한 가장 흔한 3등급 이상의 이상 사례였다.

[0078] 심혈관 사례(심근경색, 울혈성 심부전, 및 허혈성 뇌졸중)의 비율은 치료 아암 간에 유사하였다. 추가적인 세부 사항은 표 2를 참조한다.

[0079] 폐색전증 사례는 아비라테론 아세테이트 및 올라파립 아암에서는 26건(환자의 6.5%)이 있었고, 아비라테론 아세테이트 및 위약 아암에서는 7건(환자의 1.8%)이 있었으며; 아비라테론 아세테이트 및 올라파립 아암에서 사망으

로 이어진 사례가 1건 있었지만 연구 치료와는 관련이 없는 것으로 간주하였다(추가적인 내용은 보충 자료 참조). 폐색전증으로 인해 8명(2.0%)의 환자에서 올라파립 용량 중단, 그리고 아비라테론 아세테이트 및 올라파립 아암의 6명(1.5%)의 환자에서 아비라테론 아세테이트 용량 중단이 야기되었고, 치료 중지로 이어진 사례는 존재하지 않았다. 심부정맥혈전증은 아비라테론 아세테이트 및 올라파립 아암, 및 아비라테론 아세테이트 및 위약 아암 각각에서 7명(1.8%) 및 3명(0.8%)의 환자에게 발생하였다.

[0080] 골수이형성증후군 또는 급성 골수성 백혈병의 발병은 보고되지 않았다. 새로운 원발암은 아비라테론 아세테이트 및 올라파립 아암에서는 12건(환자의 3.0%)이 보고되었고, 아비라테론 아세테이트 및 위약 아암에서는 10건(환자의 2.5%)이 보고되었다. 시험의 각 아암에서 3명(0.8%)의 환자에게 폐렴이 있었다(각 아암에서 1명에게 간질성 폐 질환이 있었다).

[0081] COVID-19 사례는 시험의 아비라테론 아세테이트 및 올라파립 아암에서는 33건(환자의 8.3%)이 있었고, 아비라테론 아세테이트 및 위약 아암에서는 18건(환자의 4.5%)이 있었으며, 대부분의 환자는 백신을 접종받지 않았고 브라질, 터키, 미국 출신이었다. 3등급 이상의 사례는 아비라테론 아세테이트 및 올라파립, 및 아비라테론 아세테이트 및 위약 환자 중 각각 17명(4.3%) 및 8명(2.0%)에서 발생하였다.

[0082] [표 2]

[0083] 치료 유발 이상 사례(Treatment-Emergent Adverse Event)(안전성 분석 세트).*

이상 사례	아비라테론 및 올라파립 (n=398)		아비라테론 및 위약 (n=396)	
	모든 등급	3 등급 이상	모든 등급	3 등급 이상
임의의 이상 사례	387 (97.2)	188 (47.2)	376 (94.9)	152 (38.4)
빈혈†	183 (46.0)	60 (15.1)	65 (16.4)	13 (3.3)
피로 또는 무력증	148 (37.2)	9 (2.3)	112 (28.3)	6 (1.5)
오심	112 (28.1)	1 (0.3)	50 (12.6)	1 (0.3)
설사	69 (17.3)	3 (0.8)	37 (9.3)	1 (0.3)
변비	69 (17.3)	0	55 (13.9)	1 (0.3)
요통	68 (17.1)	3 (0.8)	73 (18.4)	4 (1.0)

[0084]

이상 사례	아비라테론 및 올라파립 (n=398)		아비라테론 및 위약 (n=396)	
	모든 등급	3 등급 이상	모든 등급	3 등급 이상
식욕 감소	58 (14.6)	4 (1.0)	23 (5.8)	0
구토	52 (13.1)	4 (1.0)	36 (9.1)	1 (0.3)
관절통	51 (12.8)	0	70 (17.7)	2 (0.5)
고혈압	50 (12.6)	14 (3.5)	65 (16.4)	13 (3.3)
현기증	43 (10.8)	0	25 (6.3)	0
말초부종	41 (10.3)	0	45 (11.4)	1 (0.3)
요로 감염	41 (10.3)	8 (2.0)	31 (7.8)	4 (1.0)
심장기능상실 이상 사례	6 (1.5)	NA	5 (1.3)	NA
색전성 및 혈전성 동맥 이상 사례	8 (2.0)	NA	10 (2.5)	NA
임의의 심각한 이상 사례	135 (33.9)	NA	107 (27.0)	NA
이상 사례로 인한 올라파립/위약의 중단	178 (44.7)	NA	100 (25.3)	NA
이상 사례로 인한 아비라테론 아세테이트의 중단	131 (32.9)	NA	87 (22.0)	NA
이상 사례로 인한 올라파립/위약의 용량 감량	80 (20.1)	NA	22 (5.6)	NA
이상 사례로 인한 아비라테론 아세테이트의 용량 감량	10 (2.5)	NA	17 (4.3)	NA
이상 사례로 인한 올라파립/위약의 중지	55 (13.8)	NA	31 (7.8)	NA
이상 사례로 인한 아비라테론 아세테이트의 중지	34 (8.5)	NA	35 (8.8)	NA
이상 사례로 인한 사망	16 (4.0)	NA	17 (4.3)	NA

*조사자의 인과관계 평가와 관계없이, 이상 사례는 어느 치료군에서든 환자 중 적어도 10%에서 발생한 것들로 보고된다. 각 타입의 이상 사례에 대해 환자를 1 회 계수하였다. 제 1 용량의 날짜에 또는 그 이후에 발생하거나 악화된, 그리고 무작위 배정된 치료의 중지 후 최대 30 일까지(30 일 포함)의 이상 사례가 포함된다. †빈혈 카테고리에는 빈혈, 헤모글로빈 수준 감소, 적혈구 수 감소, 헤마토크릿 수준 감소, 적혈구감소증, 대구성 빈혈, 정상색소성 빈혈(normochromic anemia), 정상적혈구 정상색소성 빈혈(normochromic normocytic anemia), 및 정상적혈구 빈혈(normocytic anemia)이 포함된다. NA, 해당 없음

[0085]

[0086]

논의

[0087]

중간 분석에서, 본 연구는 mCRPC에 대하여 1차 치료를 제공받는 환자에서 아비라테론 아세테이트 및 위약과 비교하여 아비라테론 및 올라파립을 사용하는 경우 영상 기반 무진행 생존율이 증가한다는 일차 목적을 달성하였다. 영상 기반 무진행 생존율의 지연은 임상적으로 유의미하였다(아비라테론 아세테이트 및 위약의 경우보다 약 8 내지 11개월 더 길었다). 이는 이 집단에서 지금까지 보고된 가장 긴 것이며, III상 도세탁셀 시험에서 보고된 전반적인 생존율 중앙값을 초과한다.

[0088]

아비라테론 아세테이트 + 프레드니손/프레드니솔론 및 위약의 활성 대조 아암은 예상했던 바와 같았고; 화학요법을 제공받지 않은 진행성 mCRPC가 있는 환자에서의 COU-AA-302 연구에서 아비라테론 아세테이트를 이용한 중앙값 라디오그래피 무진행 생존율(median radiographic progression-free survival)은 16.5개월이었다(Ryan CJ et al. Lancet Oncol 2015;16:152-60). 이것은 본원에 보고된 16.6개월에 필적하는데, 이는 아비라테론 아세테이트 및 올라파립 치료를 병용할 경우 영상 기반 무진행 생존율이 현재의 표준 치료를 넘어서서 유의하게 연장되었음을 보여준다.

[0089]

mHSPC 단계의 질환에서 도세탁셀로 이전 치료를 받은 하위그룹과 그렇지 않은 하위그룹, 베이스라인에서의 전이

의 타입 및 HRRm 상태를 포함하여, 모든 사전 지정된 하위그룹에서 영상 기반 무진행 생존율이 임상적으로 유의미하게 개선되었다. 결과의 요약은 표 3에 제공된다.

[표 3]

방사선학적 PFS(조사자 평가) 콕스 비례 위험 탐색적 하위그룹 분석(FAS)

하위그룹		올라파립 300 mg bd + 아비라테론 아세테이트 1000 mg qd	위약 bd + 아비라테론 아세테이트 1000 mg qd
모든 환자 ^a			
모든 환자	사례의 수 ^b /환자의 총 수(%)	168/399 (42.1)	226/397 (56.9)
	중앙값 rPFS(개월)(95% CI)	24.84 (20.47, 27.63)	16.59 (13.93, 19.22)
	HR (95% CI)	0.66 (0.54, 0.81)	
무작위 배정 시 계층화 요인(IxRS)			
원격 전이의 부위: 뼈 단독	사례의 수 ^b /환자의 총 수(%)	75/217 (34.6)	102/217 (47.0)
	중앙값 rPFS(개월)(95% CI)	27.63 (24.11, NC)	22.18 (19.12, NC)
	HR (95% CI)	0.73 (0.54, 0.98)	
원격 전이의 부위: 내장	사례의 수 ^b /환자의 총 수(%)	31/53 (58.5)	40/52 (76.9)
	중앙값 rPFS(개월)(95% CI)	13.73 (8.57, NC)	10.91 (5.29, 13.80)
	HR (95% CI)	0.62 (0.39, 0.99)	

하위그룹		올라파립 300 mg bd + 아비라테론 아세테이트 1000 mg qd	위약 bd + 아비라테론 아세테이트 1000 mg qd
원격 전이의 부위: 기타	사례의 수 ^b /환자의 총 수(%)	62/129 (48.1)	84/128 (65.6)
	중앙값 rPFS(개월)(95% CI)	20.47 (16.59, 27.66)	13.70 (11.07, 16.36)
	HR (95% CI)	0.62 (0.44, 0.85)	
mHSPC 단계에서 도세탁셀 치료	사례의 수 ^b /환자의 총 수(%)	39/95 (41.1)	56/94 (59.6)
	중앙값 rPFS(개월)(95% CI)	27.60 (16.46, NC)	13.83 (10.91, 19.19)
	HR (95% CI)	0.61 (0.40, 0.92)	
mHSPC 단계에서 도세탁셀 치료 없음	사례의 수 ^b /환자의 총 수(%)	129/304 (42.4)	170/303 (56.1)
	중앙값 rPFS(개월)(95% CI)	24.84 (20.47, 27.63)	16.82 (14.75, 19.45)
	HR (95% CI)	0.71 (0.56, 0.89)	
베이스라인 특성			
무작위 배정 시 연령: 65 세 미만	사례의 수 ^b /환자의 총 수(%)	47/130 (36.2)	59/97 (60.8)
	중앙값 rPFS(개월)(95% CI)	NC (NC, NC)	16.36 (11.70, 20.27)
	HR (95% CI)	0.51 (0.35, 0.75)	
무작위 배정 시 연령: 65 세 이상	사례의 수 ^b /환자의 총 수(%)	121/269 (45.0)	167/300 (55.7)
	중앙값 rPFS(개월)(95% CI)	21.95 (19.32, 25.17)	16.66 (13.93, 19.35)
	HR (95% CI)	0.78 (0.62, 0.98)	
ctDNA 시험에 기반한 HRRm 상태(FoundationOne Liquid CDx)			
HRRm ^c	사례의 수 ^b /환자의 총 수(%)	42/98 (42.9)	66/100 (66.0)
	중앙값 rPFS(개월)(95% CI)	NC (NC, NC)	13.63 (9.30, 16.59)
	HR (95% CI)	0.54 (0.36, 0.79)	
비-HRRm ^d	사례의 수 ^b /환자의 총 수(%)	117/269 (43.5)	147/267 (55.1)
	중앙값 rPFS(개월)(95% CI)	24.11 (19.35, 27.63)	18.96 (14.16, 21.19)
	HR (95% CI)	0.76 (0.59, 0.97)	
HRRm 인지 알 수 없음 ^e	사례의 수 ^b /환자의 총 수(%)	9/32 (28.1)	13/30 (43.3)
	중앙값 rPFS(개월)(95% CI)	NC (NC, NC)	NC (NC, NC)
	HR (95% CI)	0.62 (0.26, 1.44)	
중앙 조직 시험에 기반한 HRRm 상태(FoundationOne CDx)			
HRRm ^c	사례의 수 ^b /환자의 총 수(%)	22/62 (35.5)	37/56 (66.1)
	중앙값 rPFS(개월)(95% CI)	NC (NC, NC)	16.62 (10.84, 19.38)
	HR (95% CI)	0.44 (0.26, 0.74)	
비-HRRm ^d	사례의 수 ^b /환자의 총 수(%)	94/207 (45.4)	113/210 (53.8)
	중앙값 rPFS(개월)(95% CI)	22.54 (17.58, 27.60)	16.59 (13.83, 21.19)
	HR (95% CI)	0.81 (0.62, 1.07)	

[0093]

하위그룹		올라파립 300 mg bd + 아비라테론 아세테이트 1000 mg qd	위약 bd + 아비라테론 아세테이트 1000 mg qd
HRRm 인지 알 수 없음 ^e	사례의 수 ^b /환자의 총 수(%)	52/130 (40.0)	76/131 (58.0)
	중앙값 rPFS(개월)(95% CI)	24.84 (17.48, NC)	16.39 (13.77, 21.88)
	HR (95% CI)	0.64 (0.45, 0.90)	

^a 일차 분석에 사용된 콕스 비례 위험 모델로부터의 HR 및 95% CI이다. 1 미만의 HR은 올라파립+아비라테론 아세테이트가 유리하다는 것을 보여준다. CI는 프로파일 우도 방법을 사용하여 계산하였다;

^b 조사자가 평가한 진행은, 환자가 무작위 배정 요법을 철회하거나 진행 전에 다른 항암 요법을 제공받는지 여부^c에 관계없이, RECIST 1.1 및/또는 PCWG-3 또는 (진행이 부재하는 경우 임의의 원인으로 인한) 사망에 의해 정의된다. 각 하위그룹 분석은 치료, 요인, 및 요인 상호작용에 의한 치료에 대한 용어를 포함하는 콕스 비례 위험 모델을 사용하여 수행하였다.

^c 임의의 유해하거나 유해한 것으로 의심되는 HRR 유전자 돌연변이가 검출된 것으로 정의된다.

^d 유해하거나 유해한 것으로 의심되는 HRR 유전자 돌연변이가 검출되지 않은 것으로 정의된다.

^e 시험에 실패하였다/샘플을 분석하지 않았다.

bd, 일일 2 회; CDx, 동반 진단; CI, 신뢰 구간; ctDNA, 순환 종양 DNA; DCO, 데이터 컷-오프; FAS, 전체 분석 세트; HR, 위험비; HRRm, 상동 재조합 복구 유전자 돌연변이; NC, 계산되지 않음; qd, 일일 1 회; rPFS, 방사선학적 무진행 생존율.

[0094]

[0095]

아비라테론 아세테이트 대비 아비라테론 아세테이트와 병용된 PARP 저해제인 벨리파립의 II상 시험에서는, 벨리파립을 아비라테론 아세테이트 치료에 추가할 경우 mCRPC가 있는 환자에 대한 효능 결과에 유의한 차이가 없는 것으로 밝혀졌다(Hussain M et al. J Clin Oncol 2018;36:991-9). 본 연구로부터의 데이터는 HRRm으로 선택되지 않은 환자에서의 영상 기반 무진행 생존율 이익을 보여주며 HRRm 및 비-HRRm 하위그룹에서의 치료 이익을 뒷받침한다.

[0096]

후향적 분석에 의해, PFS2와 전반적인 생존율 사이에 강력한 상관관계가 있는 것으로 입증되었으며, 이는 전반적인 생존율을 평가할 수 없는 경우 장기적인 임상적 이익을 측정하는 데 PFS2를 사용하는 것을 뒷받침한다. 전반적인 생존율 데이터는 성숙도가 28.6%였지만, 올라파립 및 아비라테론 아세테이트를 이용할 시 전반적인 생존율이 개선되는 경향이 있었으며, PFS2 결과는 효능 결과의 장기적인 개선을 뒷받침하였다. 두 평가변수 모두에 대한 카플란-마이어 곡선은 유사한 패턴을 보이며, 제2 무진행 생존율 또는 사망까지의 시간에 대해 분리가 더 빨리 일어난다.

[0097]

시험의 아비라테론 아세테이트 및 올라파립 아암에서는 더 많은 이상 사례, 특히 빈혈이 있었다. 그러나 아비라테론 아세테이트 및 올라파립 아암에 대한 이상 사례 프로파일은 그의 알려진 개별 독성 프로파일과 일치했으며, 병용 요법이 두 약물의 독성을 증가시킨다는 것을 시사하지 않는다. mCRPC에서 아비라테론 아세테이트 및 위약 대비 아비라테론 아세테이트 및 올라파립의 II상 시험에서는, 아비라테론 아세테이트 및 올라파립 아암에서 더 많은 환자에게 심혈관 사례가 있었다. 안심할 만한 점은 본 연구에서 심혈관 사례의 차이가 관찰되지 않았다는 것인데, 이는 이전에 관찰된 불균형이 II상 시험의 집단 규모가 작았기 때문일 수 있음을 시사한다. 시험 아암 간에는 폐 사례의 수치적 불균형이 있었으며, 아비라테론 아세테이트 및 올라파립 아암에서 사망으로 이어진 사례가 1건 있었지만, 올라파립 또는 아비라테론 아세테이트 치료의 중지로 이어진 사례는 없었다. mCRPC에서 다른 PARP 저해제의 시험에서 폐 사례가 관찰되었다(TALAPRO-1 시험에서는 환자의 6%에게 폐색전증이 있었다). 다른 중앙 타입의 올라파립 시험에서는 폐 사례의 유사한 불균형이 관찰되지 않았다. 현재, mCRPC 집단에서 이러한 효과의 기전은 알려져 있지 않다.

[0098]

중간 분석 시, 아비라테론 아세테이트 및 올라파립으로 인해, HRRm 상태와 관계없이 등록하고 1차 설정에서 치료를 제공받지 않은 mCRPC가 있는 환자에서 아비라테론 아세테이트 및 위약보다 영상 기반 무진행 생존율이 유의하게 길어지는 것으로 나타났다. TFST, PFS2, 본 중간 데이터 컷(interim data cut)에서의 전반적인 생존율에 대한 긍정적 경향, 및 ORR 및 PSA 반응의 탐색적 평가변수는 전반적인 치료 의향 환자 집단에서 아비라테론 아세테이트 및 올라파립이 아비라테론 아세테이트 및 위약보다 치료 이익이 있음을 추가로 뒷받침한다. 아비라테론 아세테이트 및 올라파립 아암에서 이상 사례가 더 많이 나타났지만, 이는 개별 약물에 대해 예상된 바와 같았으며, 일반적으로 용량 중단 및 용량 감량에 의해 관리할 수 있었고, HRQoL에 해가 되었다는 것은 보고되지 않았다. 이러한 결과는 mCRPC가 있는 환자 중 HRRm으로 선택되지 않은 광범위한 집단에서 아비라테론 아세테이트를 병용한 올라파립의 임상적 이익을 입증한다. 이러한 병용 치료 효과는 잠재적으로 1차 mCRPC 설정에서의 임상 진료행위를 변화시킬 수 있다.

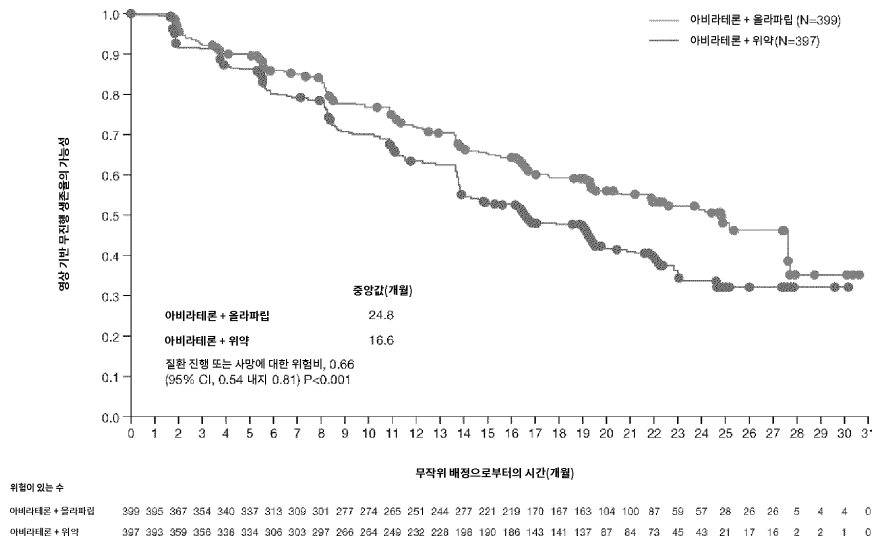
[0099]

본원에 기술된 실시예 및 구현에는 단지 설명의 목적을 위한 것이고, 이를 고려하여 다양한 수정 또는 변화가 당업자에게 제안될 것이며, 본 출원의 사상 및 범위, 및 첨부된 청구범위의 범주 내에 포함될 것으로 이해된다.

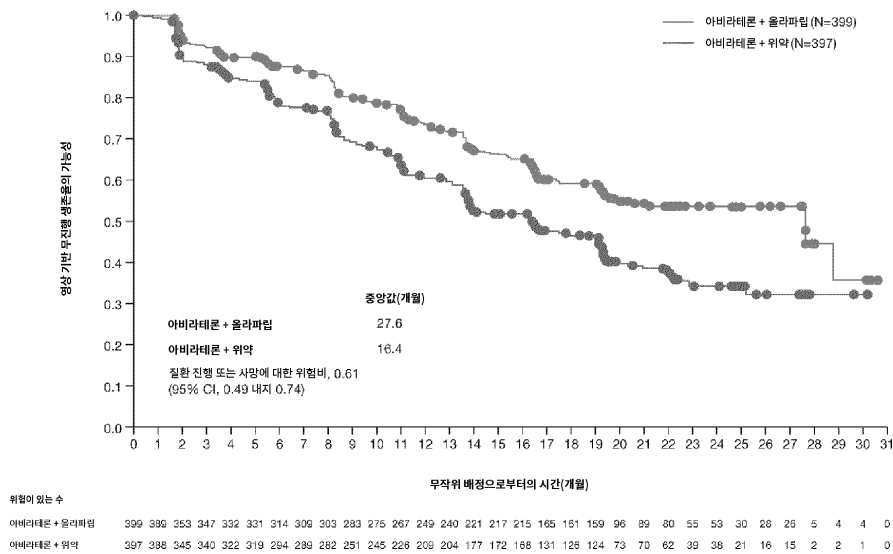
본원에 인용된 모든 간행물, 특허 및 특허 출원은 모든 목적을 위해 참조로 본원에 포함된다.

도면

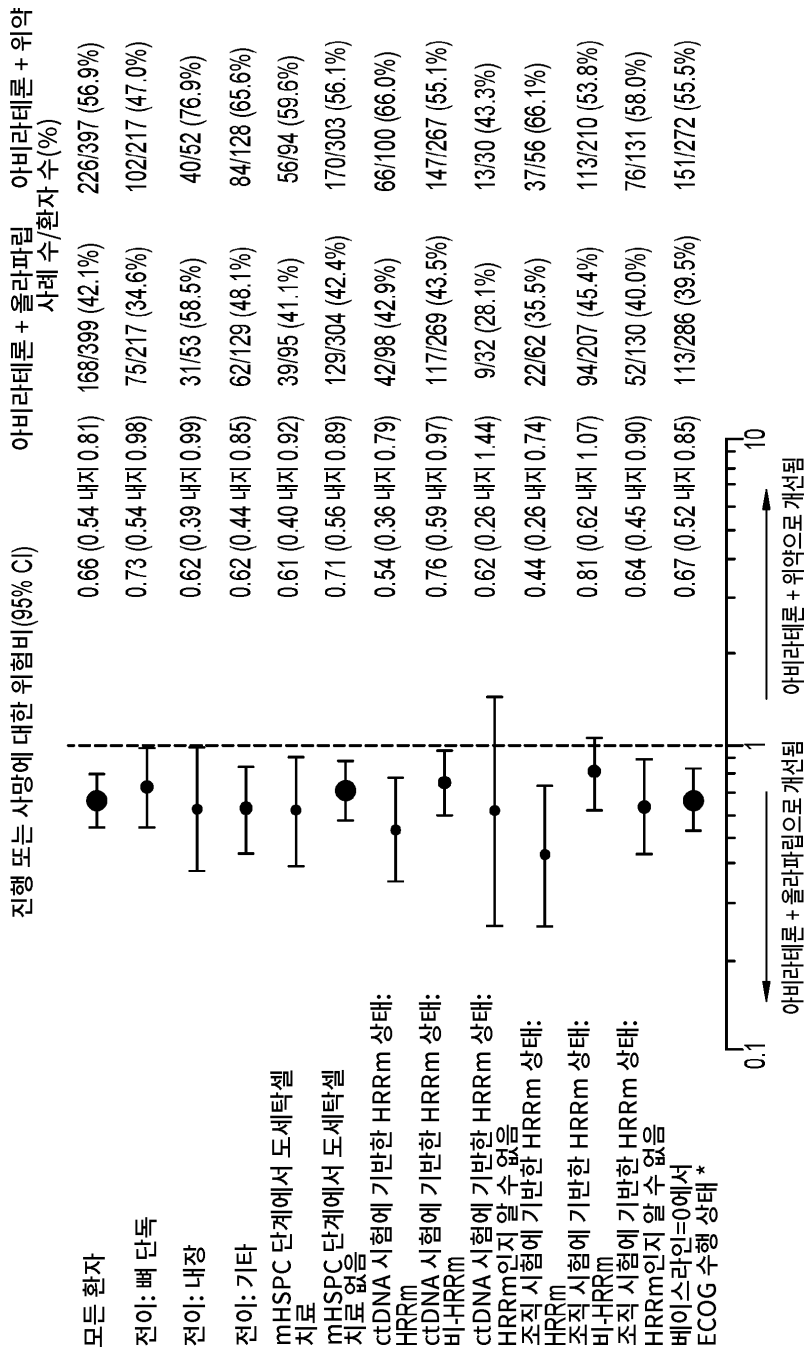
도면1a



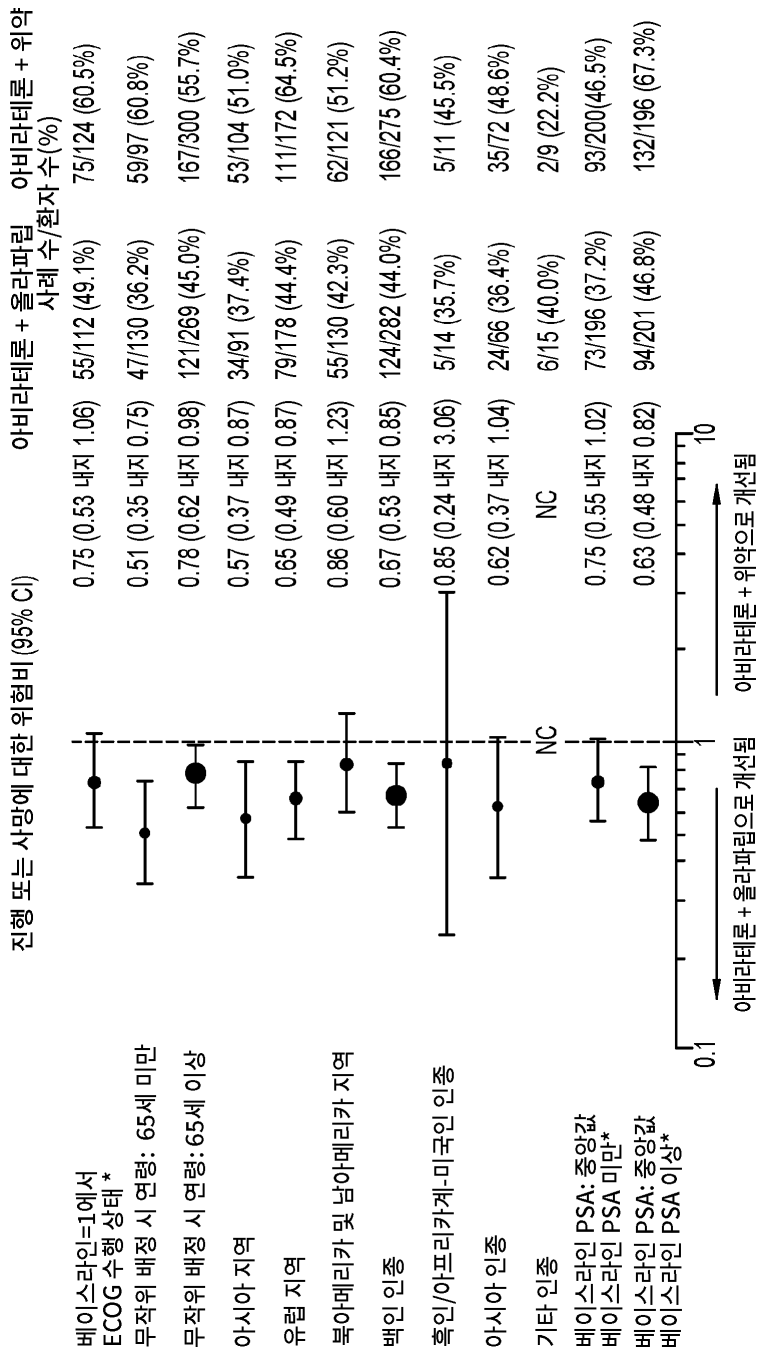
도면1b



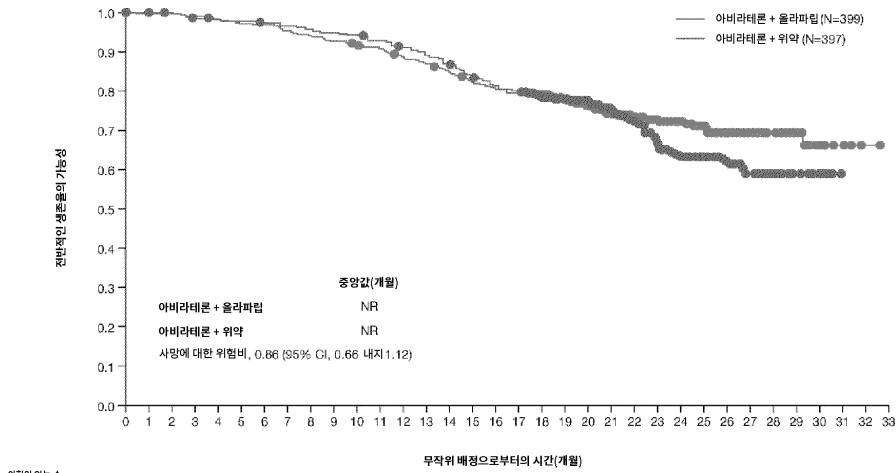
도면2a



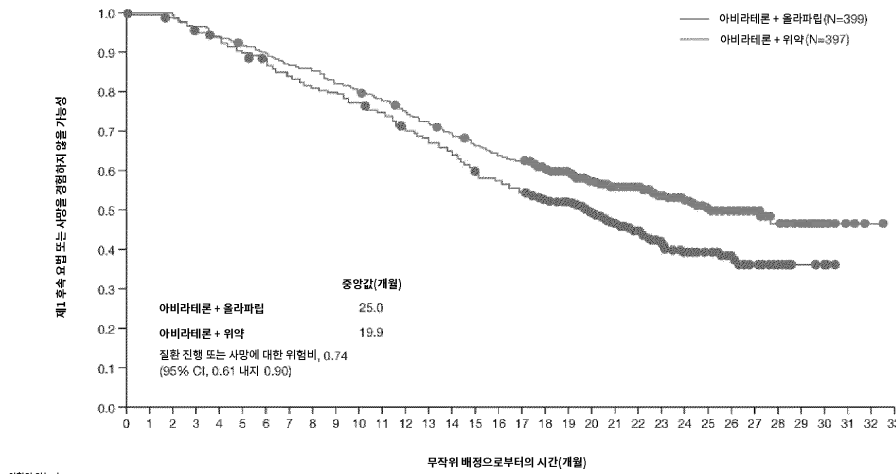
도면2b



도면3a



도면3b



도면3c

