



(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки 2023.10.25

(51) Int. Cl. A61K 31/4164 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки 2022.02.28

(54) СПОСОБЫ СНИЖЕНИЯ РИСКА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

(31) 63/154,426; 63/222,323

(72) Изобретатель: Хэрстон Джон, Браун Брюс (US)

(32) 2021.02.26; 2021.07.15

(33) US

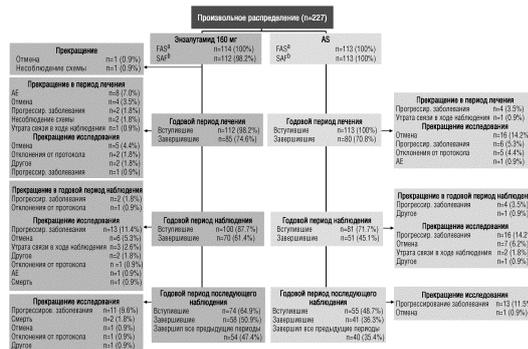
(74) Представитель: Медведев В.Н. (RU)

(86) PCT/JP2022/008383

(87) WO 2022/181818 2022.09.01

(71) Заявитель: АСТЕЛЛАС ФАРМА ИНК. (JP)

(57) Изобретение предлагает способы снижения риска прогрессирования рака предстательной железы у пациентов с гистологически подтвержденным раком предстательной железы, характеризующимся низким или умеренным риском, для которого не показано другое лечение рака предстательной железы. Способ включает введение энзалутамида в качестве монотерапии в количестве и в течение периода времени, эффективность которых клинически доказана для снижения риска прогрессирования рака предстательной железы в контрольной популяции пациентов, находящихся под активным наблюдением и имеющих гистологически подтвержденный рак предстательной железы, характеризующийся низким или умеренным риском развития рака предстательной железы, которым не показано другое лечение рака предстательной железы.



A1

202392401

202392401

A1

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-579161EA/022

### СПОСОБЫ СНИЖЕНИЯ РИСКА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

#### Перекрестная ссылка

[0001] Каждая ссылка, цитируемая в настоящем документе, включена посредством ссылки во всей своей полноте.

#### Область техники

[0002] Настоящее изобретение в целом относится к лечению рака предстательной железы.

#### Краткое описание чертежей

[0003] [Фиг. 1] На фигуре 1 представлена диаграмма, показывающая распределение пациентов.

[Фиг. 2] На фигуре 2 представлен график Каплана-Мейера времени до прогрессирования заболевания (вся анализируемая выборка). Сноски к фигуре 2: <sup>a</sup> Патологическое прогрессирование определяют как увеличение первичного или вторичного GS на >1 или >15% увеличение рак-положительных трепан-биопсий; <sup>b</sup> Терапевтическое прогрессирование определяют как самое раннее появление первичной терапии рака предстательной железы (простатэктомии, лучевой терапии, фокальной терапии или системной терапии); <sup>c</sup> Пациенты, у которых на момент завершения исследования отсутствует прогрессирование рака предстательной железы, пациенты, прекратившие участие в исследовании, и умершие пациенты цензурированы на дату последней оценки. Пациенты, изменяющие терапию во время исследования, цензурированы на момент замены исходной терапии, и пациенты, прекращающие терапию, цензурированы на момент прекращения исследования; <sup>d</sup> Рассчитано с использованием двустороннего лог-рангового критерия; <sup>e</sup> Рассчитано с использованием регрессионной модели Кокса, принимая во внимание пропорциональные риски с группой лечения, факторами стратификации, возрастом, расой и временем с момента постановки диагноза рака предстательной железы как фиксированные эффекты, и место исследования и пациента как случайные эффекты. HR <1 свидетельствует в пользу энзалутамида; <sup>f</sup> Рассчитано с использованием двустороннего стратифицированного лог-рангового критерия. AS, активное наблюдение; CI, доверительный интервал; GS, оценка Глисона; HR, коэффициент риска; NR, не достигнуто.

[Фиг. 3] На фигуре 3 представлен порт времени Каплана-Мейера для прогрессирования простат-специфического антигена (PSA). Сноски к фигуре 3: <sup>a</sup> Прогрессирование PSA определяют как вторичное повышение PSA в сыворотке крови  $\geq 25\%$  от исходного, или на  $\geq 25\%$  выше низшего уровня, или абсолютное повышение на  $\geq 2$  нг/мл. Пациенты, у которых на момент завершения исследования отсутствует прогрессирование PSA, пациенты, прекратившие участие в исследовании, и умершие пациенты, цензурированы на дату последней оценки. Пациенты, изменяющие терапию во

время исследования, цензурированы на момент замены исходной терапии, и пациенты, прекращающие терапию, цензурированы на момент прекращения исследования; <sup>b</sup> Рассчитано с использованием двустороннего лог-рангового критерия; <sup>c</sup> Рассчитано с использованием регрессионной модели Кокса, принимая во внимание пропорциональные риски с группой лечения, факторами стратификации, возрастом, расой и временем с момента постановки диагноза рака предстательной железы как фиксированные эффекты, и место исследования и пациента как случайные эффекты. HR <1 свидетельствует в пользу энзалутамида; <sup>d</sup> Рассчитано с использованием двустороннего стратифицированного лог-рангового критерия. AS, активное наблюдение; CI, доверительный интервал; HR, коэффициент риска; PSA, простат-специфический антиген.

### **Уровень техники**

[0004] Для некоторых пациентов с раком предстательной железы активное наблюдение или бдительное ожидание могут отсрочить лечение рака предстательной железы или предотвратить ненужное лечение. Тем не менее, у некоторых пациентов со временем наблюдается прогрессирование рака предстательной железы. Поэтому было бы выгодно иметь способ снижения риска прогрессирования рака предстательной железы у пациентов, находящихся под активным наблюдением или бдительным ожиданием.

### **Подробное описание**

[0005] Настоящее изобретение предлагает способ снижения риска прогрессирования рака предстательной железы. Способ включает введение энзалутамида в качестве монотерапии рака предстательной железы низкого или среднего риска. Энзалутамид (продаваемый как XTANDI®) представляет собой нестероидный ингибитор андрогенного рецептора второго поколения, в настоящее время одобренный для лечения кастрационно-резистентного рака предстательной железы и метастатического кастрационно-чувствительного рака предстательной железы. Утвержденная доза составляет 160 мг (две таблетки по 80 мг, или четыре таблетки по 40 мг, или четыре капсулы по 40 мг) перорально один раз в день. Энзалутамид описан в патентах США №№ 8,183,274; 7,709,517; и 9,126,941, каждый из которых полностью включен посредством ссылки.

[0006] «Монотерапия» (или «монотерапия рака предстательной железы»), используемая в настоящем описании, означает единственную терапию, вводимую для лечения рака предстательной железы, и не исключает терапию для других целей.

[0007] Пациенты, подходящие для этой монотерапии энзалутамидом, имеют гистологически подтвержденный рак предстательной железы, характеризующийся низким или умеренным риском, для которого не показано никакого другого лечения рака предстательной железы, т.е. пациенты, находятся под активным наблюдением (AS) или бдительным ожиданием. «Активное наблюдение» и «бдительное ожидание», используемые в настоящем описании, означают периодическое отслеживание состояния пациента (например, с помощью анализов крови на простат-специфический антиген (PSA), пальцевых ректальных исследований, биопсий и/или визуализирующих тестов), но не введение какого-либо лечения рака предстательной железы.

[0008] Если не указано иное в настоящем описании, «низкий риск» определяется как одна или несколько стадий T1c-T2a, уровень PSA <10 нг/мл, отсутствие положительных лимфатических узлов (N0), отсутствие метастазов (M0) (или предполагаемые N0 и M0, если КТ/сканирование костей не проводилось), оценка Глисона (GS) ≤6 и статус Восточной объединенной онкологической группы (ECOG) ≤2.

[0009] Если не указано иное в настоящем описании, «умеренный риск» определяется как одна или несколько стадий T2b-T2c, уровень PSA <20 нг/мл, N0, M0 (или предполагаемые N0 и M0, если КТ/сканирование костей не проводилось), GS ≤7 (паттерн 3+4) и статус ECOG ≤2.

[0010] В некоторых вариантах осуществления, ожидаемая продолжительность жизни пациента и пациентов контрольной популяции составляет >5 лет; т.е. пациенты, которые в противном случае находились бы под активным наблюдением. В некоторых вариантах осуществления, ожидаемая продолжительность жизни пациента и пациентов контрольной группы составляет ≤5 лет; т.е. пациенты, которые в противном случае могли бы находиться под активным наблюдением или под бдительным ожиданием.

[0011] Монотерапию энзалутамидом обычно проводят перорально. Энзалутамид обычно вводят перорально в суточной дозе 160 мг. Пациентам, которым одновременно вводят сильный индуктор CYP3A4, монотерапию энзалутамидом проводят перорально в суточной дозе 240 мг. В некоторых вариантах осуществления, монотерапию энзалутамидом проводят локально в месте опухоли, например, путем внутриопухолевого инъекции или с использованием, например, имплантированного устройства или системы пролонгированного высвобождения.

[0012] Монотерапию энзалутамидом проводят в течение периода времени, достаточного для снижения риска прогрессирования рака предстательной железы (например, 30, 60, 90 дней; 3, 6, 9, 12, 18, 24 месяца).

[0013] Как показано в Примере ниже, монотерапия энзалутамидом хорошо переносится и имеет ряд клинически доказанных преимуществ.

[0014] Во-первых, монотерапия энзалутамидом эффективна в снижении риска прогрессирования рака предстательной железы на 46% по сравнению с контрольной популяцией пациентов, находящихся под наблюдением, с гистологически подтвержденным раком предстательной железы, характеризующимся низким или умеренным риском, для которого не показано никакого другого лечения рака предстательной железы, но не получающего какого-либо лечения рака предстательной железы. «Прогрессирование рака предстательной железы» может представлять собой патологическое прогрессирование рака предстательной железы, терапевтическое прогрессирование рака предстательной железы или то и другое. «Патологическое прогрессирование рака предстательной железы» характеризуется увеличением первичного или вторичного паттерна Глисона на >1 или >15% увеличение рак-положительных трепан-биопсий. «Терапевтическое прогрессирование рака предстательной железы» представляет собой самый ранний случай дальнейшей терапии рака предстательной железы, такой как андроген-депривационная

терапия, простатэктомия, лучевая терапия, фокальная терапия и системная терапия.

[0015] Во-вторых, по сравнению с контрольной популяцией, у пациентов, получающих монотерапию энзалутамидом, вероятность отрицательного результата биопсии через год по меньшей мере в три раза выше.

[0016] В-третьих, у пациентов, получающих монотерапию энзалутамидом, прогрессирование PSA задерживалось на шесть месяцев. «Прогрессирование PSA» определяется как увеличение PSA в сыворотке крови на  $\geq 25\%$  от исходного уровня, повышение на  $\geq 25\%$  выше низшего уровня или абсолютное увеличение на  $\geq 2$  нг/мл.

[0017] В описанных способах можно использовать другие монотерапии рака предстательной железы; то есть настоящее описание также предлагает способ снижения риска прогрессирования рака предстательной железы у пациента с гистологически подтвержденным раком предстательной железы, характеризуемого как низкий или умеренный риск, для которого не показано другое лечение рака предстательной железы, включающий введение монотерапии рака предстательной железы пациенту в количестве и в течение периода времени, эффективность которых клинически доказана в снижении риска прогрессирования рака предстательной железы по сравнению с контрольной популяцией пациентов, находящихся под наблюдением, где пациенты из контрольной популяции имеют гистологически подтвержденный рак предстательной железы, характеризующийся низким или умеренным риском развития рака предстательной железы, для которого не показано никакого другого лечения рака предстательной железы, и где пациенты контрольной популяции не получают терапию рака предстательной железы.

[0018] В некоторых вариантах осуществления, монотерапия рака предстательной железы представляет собой нестероидный андрогенный рецептор второго поколения, такой как ацетат абиратерона, апалутамид или даролутамид. Ацетат абиратерона обычно вводят перорально в дозе 1000 мг один раз в день вместе с 5 мг преднизолона два раза в день; соответственно, «монотерапия ацетатом абиратерона» включает введение как ацетата абиратерона, так и преднизолона. Апалутамид обычно вводят перорально в дозе 240 мг в день. Даролутамид обычно вводят перорально в суточной дозе 600 мг.

[0019] Настоящее описание также предлагает способ лечения рака предстательной железы низкого или среднего риска путем введения пациенту с раком предстательной железы низкого или среднего риска терапевтически эффективного количества энзалутамида, ацетата абиратерона, апалутамида или даролутамида в качестве монотерапии. В одном варианте осуществления, способ включает введение энзалутамида в качестве монотерапии. В одном варианте осуществления, способ включает введение ацетата абиратерона в качестве монотерапии, где «монотерапия ацетатом абиратерона» включает введение как ацетата абиратерона, так и преднизолона. В одном варианте осуществления, способ включает введение апалутамида в качестве монотерапии. В одном варианте осуществления, способ включает введение даролутамида в качестве монотерапии.

#### ПРИМЕР 1

Обзор исследования

[0020] Описание исследования ENACT, NCT02799745, было опубликовано на веб-сайте [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) 15 июня 2016 г., и это описание включено в настоящий документ посредством ссылки. Основная цель исследования заключалась в оценке эффективности и безопасности энзалутамида для продления времени до прогрессирования рака предстательной железы (патологического или терапевтического) у пациентов с гистологически подтвержденным раком предстательной железы, который был отнесен к категории низкого или среднего риска, и которые находились под AS, и которые ранее не получали местную или системную терапию рака предстательной железы.

#### Исследуемая популяция

[0021] Подходящим для включения в исследование пациентам диагноз был поставлен в течение 6 месяцев до скрининга, и они находятся под AS. Пациентов с клинически локализованным, гистологически подтвержденным раком предстательной железы, который был отнесен к категории низкого или среднего риска, и которые находятся под AS, рандомизированы 1:1 для получения лечения энзалутамидом в дозе 160 мг/день (N=114) или активного наблюдения (N=113) в течение одного года или до патологического или терапевтического прогрессирования. Исходный средний возраст составляет 66,1 года.

#### Дизайн и методология исследования

[0022] Пациентов стратифицируют по низкому и среднему риску и типу выполненной биопсии (таргетная мультипараметрическая магнитно-резонансная томография (мпМРТ) против не таргетной мпМРТ трансректальной биопсии предстательной железы под ультразвуковым контролем). «Низкий риск» определяют как T1c-T2a, PSA <10 нг/мл, N0, M0, GS ≤6, статус ECOG ≤2 и предполагаемая продолжительность жизни >5 лет. «Промежуточный риск» определяют как T2b-T2c, PSA <20 нг/мл, N0, M0, GS ≤7 (только паттерн 3+4), статус ECOG ≤2 и предполагаемая продолжительность жизни >5 лет.

[0023] После рандомизации в группу энзалутамида или группу AS за пациентами наблюдают в течение одного года (период лечения). За этим следует период наблюдения в течение одного года, и затем еще один период продолжающегося наблюдения продолжительностью по меньшей мере один год, пока последний пациент не завершит 24-месячный визит. Биопсии оценивают посредством слепой централизованной проверки.

#### Первичные и выбранные вторичные конечные точки

[0024] Первичной конечной точкой является время до прогрессирования рака предстательной железы (патологического или терапевтического прогрессирования). «Прогрессирование рака предстательной железы» определяется как патологическое или терапевтическое прогрессирование рака предстательной железы. «Патологическое прогрессирование» определяется как увеличение первичного или вторичного паттерна Глисона на >1 или >15% увеличение рак-положительных трепан-биопсий. «Терапевтическое прогрессирование» определяется как самое раннее проявление первичной терапии рака предстательной железы (например, простатэктомии, лучевой терапии, фокальной терапии или системной терапии).

[0025] Вторичными конечными точками являются (1) частота отрицательных результатов биопсии на рак через 1 год и 2 года; (2) доля рак-положительных трепан-биопсий через 1 год и 2 года; (3) время до прогрессирования PSA; и (4) частота вторичного повышения PSA в сыворотке крови через 1 год и 2 года. «Прогрессирование PSA» определяют как  $\geq 25\%$  увеличение PSA в сыворотке крови по сравнению с исходным уровнем,  $\geq 25\%$  повышение на выше низшего уровня или абсолютное увеличение на  $\geq 2$  нг/мл.

#### Статистическая методология

[0026] При расчете размера выборки принимается во внимание продолжительность исследования в три года, потеря для последующего наблюдения 16%, предполагаемый коэффициент риска 0,52 и трехлетнее медианное время до прогрессирования для контрольной группы (уровень риска=0,2310); это приводит к тому, что 72 события достигают 80% эффективности.

[0027] Во всю анализируемую выборку (FAS) входят пациенты, включенные в исследование и рандомизированные в одну или другую группу исследования. Выборка для оценки безопасности (SAF) переопределена в Плане статистического анализа (SAP) для включения только субъектов, которые принимают исследуемое лекарственное средство. FAS включает 227 пациентов (113 в группе активного наблюдения, 114 в группе энзалутамида). SAF включает 112 субъектов в группе энзалутамида.

[0028] Всего, 94 мужчины завершают все периоды исследования (энзалутамид, n=54; AS, n=40; Фигура 1). Исходные демографические данные и характеристики заболевания являются схожими в группах лечения (Таблица 1).

[0029] Всего, 121 (53,3%) мужчина имеет рак предстательной железы низкого риска, и 172 (75,8%) мужчины прошли не таргетную мпМРТ биопсию (Таблица 1). Средняя продолжительность лечения энзалутамидом составляет 352 дня (диапазон 1-393).

[Таблица 1]

**Таблица 1.** Исходные демографические данные и характеристики заболевания

Параметр	Энзалутамид 160 мг (n=114)	AS (n=113)
Средний возраст $\pm$ CO, лет	65,2 $\pm$ 8,2	66,9 $\pm$ 7,3
Средний ИМТ $\pm$ CO, км/м <sup>2</sup>	29,7 $\pm$ 4,4	28,7 $\pm$ 4,4
Риск рака предстательной железы, n (%)	61 (53,5)	60 (53,1)
Низкий	53 (46,5)	53 (46,9)
Средний		
Тип биопсии, n (%)	27 (23,7)	28 (24,8)
Таргетная мпМРТ	87 (76,3)	85 (75,2)
Не таргетная мпМРТ		
Клиническая стадия опухоли при	0	1 (0,9)

диагностике рака предстательной железы, n (%)	0	0
T1	90 (78,9)	89 (78,8)
T1a	1 (0,9)	2 (1,8)
T1b	16 (14,0)	15 (13,3)
T1c	3 (2,6)	3 (2,7)
T2	4 (3,5)	3 (2,7)
T2a		
T2b		
T2c		
Клинические показатели лимфатических узлов при диагностике рака предстательной железы, n (%)	50 (43,9)	42 (37,2)
NX	64 (56,1)	71 (62,8)
N0		
Отдаленные метастазы при диагностике рака предстательной железы, n (%)	53 (46,5)	48 (42,5)
MX	61 (53,5)	65 (57,5)
M0		
Медианное (диапазон) время с момента постановки диагноза рака предстательной железы, лет	0,2 (0-5)	0,2 (0-2)
Общая оценка по шкале Глисона при диагностике рака предстательной железы, n (%)	67 (58,8)	66 (58,4)
6	46 (40,4)	47 (41,6)
7 (только паттерн 3+4)	1 (0,9)	0
Неизвестно		
Средние LS рак-положительных трепан-биопсий ± СОШ <sup>a</sup> , %	25,43 ± 1,61	23,12 ± 1,58
Средний (диапазон) сывороточный PSA, нг/мл	5,8 (1-17)	5,9 (1-23)

<sup>a</sup> На основании последней биопсии, взятой в течение 6 месяцев до скрининга. AS, активное наблюдение; ИМТ, индекс массы тела; LS, наименьшие квадраты; мПМРТ, мультипараметрическая магнитно-резонансная томография; PSA, простат-специфический

антиген; СО, стандартное отклонение; СОШ, стандартная ошибка.

[0030] Все статистические сравнения проводят с использованием двусторонних критериев при уровне значимости  $\alpha=0,05$  и 95% доверительных интервалах.

[0031] Первичную конечную точку эффективности, время до прогрессирования рака предстательной железы (патологического или терапевтического), анализируют с использованием способов Каплана-Мейера (КМ), где для каждой группы лечения рассчитывают средний и 95% доверительный интервал для времени до прогрессирования заболевания. Пациентов цензурируют, если они не имеют прогрессирование заболевания. Прекращение лечения или смерть цензурируют на дату прекращения или дату последней оценки. Кроме того, пациентов, которые поменяли терапию во время исследования, цензурируют на момент первоначальной замены терапии. Отношение риска (энзалутамид/AS) и 95% доверительный интервал рассчитывают на основе моделей регрессии Кокса с группами лечения, факторами стратификации, возрастом, расой и временем с момента постановки диагноза рака предстательной железы в качестве фиксированных факторов; и места в качестве случайного эффекта, чтобы проверить гипотезу о том, что время до прогрессирования заболевания в двух группах не будет одинаковым.

[0032] Вторичную конечную точку частоты отрицательных результатов биопсии при раке суммируют с использованием частот и долей через один и два года по группам лечения. Сравнение между группами энзалутамида и AS рассчитывают на основе точной логистической регрессии с использованием групп лечения, факторов стратификации рандомизации [риск рака предстательной железы (низкий/средний), тип выполненной биопсии (целевая мпМРТ/не целевая мпМРТ)], возраста, расы, и времени с момента постановки диагноза рака предстательной железы в качестве фиксированных эффектов, и места и субъекта в качестве случайных эффектов. Анализ времени до прогрессирования PSA проводят с использованием того же способа, который используют для анализа первичной конечной точки. Р-значения корректируют с использованием способа Бонферрони-Холма для контроля ошибки I типа на уровне 0,05 для выбранных вторичных конечных точек.

Результаты исследования

Распределение пациентов

[0033] 227 включенных в исследование пациентов произвольно распределяют в группу энзалутамида (114 пациентов) или группу AS (113 пациентов). В целом, 165 пациентов завершили годичный период лечения: 70,8% (80/113) в группе AS и 74,6% (85/114) в группе энзалутамида. Сто семнадцать пациентов завершили годичный период наблюдения: 45,1% (51/113) в группе AS и 57,9% (66/114) в группе энзалутамида. В общем, 94 пациента завершили все периоды исследования: 35,4% (40/113) в группе AS и 47,4% (54/114) в группе энзалутамида.

Демографические и исходные характеристики

[0034] Этническая, расовая и возрастная категории являются схожими в обеих

группах лечения. Исходные характеристики заболевания являются схожими в группах лечения.

#### Воздействие лечения

[0035] В течение годового периода лечения, средняя (SD) продолжительность лечения составила 300,1 (112,73) дня для 112 пациентов, получающих энзалутамид в FAS. Доля пациентов, у которых было снижение дозы, составила 12,3% (14/114), при этом основной причиной были нежелательные явления, у 2,6% (3/114) было увеличение дозы и у 13,2% (15/114) было прерывание дозирования. Пациенты не получали исследуемое лекарственное средство в течение одного года наблюдения или в течение одного года продолжающегося наблюдения.

#### Первичная конечная точка эффективности

[0036] Кривая Каплана-Мейера для времени до прогрессирования заболевания показана на Фигуре 2. Результаты отдают предпочтение группе энзалутамида по сравнению с группой активного наблюдения. Среднее время до патологического или терапевтического прогрессирования рака предстательной железы не достигнуто ни в одной из групп лечения. Энзалутамид снижает риск рака предстательной железы на 46%, что является значимым.

[0037] Из 227 пациентов, у 28,1% (32/114) из группы энзалутамида развивается прогрессирование заболевания, в то время как 37,2% (42/113) из группы активного наблюдения прогрессируют. Медиана выживаемости без прогрессирования для каждой из групп лечения не достигнута, как показано в Таблице 2. Отношение риска (95% CI) составляет 0,542 (0,330, 0,892), что говорит в пользу пациентов с энзалутамидом по сравнению с пациентами, находившимися под активным наблюдением, со статистически значимым P-значением 0,016.

[Таблица 2]

**Таблица 2. Регрессия Каплана-Мейера и Кокса для выживаемости без прогрессирования - FAS**

Выборка для анализа=FAS	энзалутамид N=[114]	Активное наблюдение N=[113]
Количество событий -n (%)	32 (28,1)	42 (37,2)
Количество цензурированных - n (%) [1]	82 (71,9)	71 (62,8)
Медиана выживания без прогрессирования (95% CI)	NR (36,14, NR)	NR (24,67, NR)
Коэффициент риска (95% CI) [2]	0,542 (0,330, 0,892)	
P-значение [3]	0,016	

[1] Пациентов с отсутствием прогрессирования рака на момент завершения исследования, прекративших лечение или умерших цензурят на последнюю дату оценки. Кроме того, пациентов, поменявших терапию во время исследования, цензурят

на момент первоначального изменения терапии, и пациентов прекративших терапию цензурируют на момент прекращения исследования.

[2] Коэффициент риска и 95% CI для коэффициента риска основаны на модели регрессии Кокса с учетом лечения, риска рака предстательной железы (низкий или средний) и типа биопсии (таргетная мпМРТ или не таргетная мпМРТ), исходных переменных, включая возраст, расу и время с момента постановки диагноза рака предстательной железы в качестве фиксированных эффектов и случайного эффекта места.

[3] P-значение получено из двустороннего лог-рангового критерия.

Вторичные конечные точки эффективности

[0038] В Таблице 3 суммированы вторичные конечные точки эффективности.

[Таблица 3]

**Таблица 3.** Вторичные конечные точки эффективности

Конечная точка	Энзалутамид 160 мг	AS
Частота отрицательных результатов биопсии через 1 год	n=114	n=113
Результат биопсии, n (%)	40 (35,1)	16 (14,2)
Отрицательный	53 (46,5)	74 (65,5)
Положительный	21 (18,4)	23 (20,4)
Неизвестно		
OR <sup>a</sup> (95% CI) <sup>b</sup>		3,5 (1,76, 6,92)
p <sup>c</sup>		<0,0001
Частота отрицательных результатов биопсии через 2 года	n=100	n=83
Результат биопсии, n (%)	19 (19,0)	10 (12,0)
Отрицательный	47 (47,0)	40 (48,2)
Положительный	34 (34,0)	33 (39,8)
Неизвестно		
OR (95% CI) <sup>a</sup>		1,6 (0,66, 4,00)
p <sup>c</sup>		0,29
Доля рак-положительных трепан-биопсий через 1 год <sup>d</sup>	n=90	n=81
Изменение среднего LS от исходного уровня ± СОШ <sup>e</sup> (95% CI)	-12,97 ± 1,99 (-16,91, -9,03)	-2,90 ± 2,03 (-6,93, 1,12)
Разница в средних LS ± СОШ (95% CI)		-10,07 ± 2,40 (-14,79, -5,34)
p <sup>f</sup>		<0,0001

Доля рак-положительных трепан-биопсий через 2 года <sup>d</sup>	n=53	n=42
Изменение среднего LS от исходного уровня $\pm$ СОШ <sup>e</sup>	-6,68 $\pm$ 2,37	-1,53 $\pm$ 2,57
(95% CI)	(-11,36, -2,00)	(-6,61, 3,55)
Разница в средних LS $\pm$ СОШ		-5,15 $\pm$ 3,17
(95% CI)		(-11,40, 1,11)
p <sup>f</sup>		0,11
Частота вторичного повышения PSA в сыворотке крови через 1 год	n=114	n=113
Ответ PSA, g n (%)	28 (24,6)	78 (69,0)
OR <sup>a</sup> (95% CI) <sup>b</sup>		0,1 (0,08, 0,26)
p <sup>c</sup>		<0,001
Частота вторичного повышения PSA в сыворотке крови через 2 года	n=100	n=83
Ответ PSA, g n (%)	92 (92,0)	77 (92,8)
OR <sup>a</sup> (95% CI) <sup>b</sup>		1,1 (0,37, 3,53)
p <sup>c</sup>		0,81

<sup>a</sup> Рассчитано с использованием точной модели логистической регрессии с учетом группы лечения, факторов стратификации, возраста, расы и времени с момента постановки диагноза рака предстательной железы в качестве фиксированных факторов, и места исследования и пациента в качестве случайных эффектов; <sup>b</sup> Рассчитано на основе точного биномиального распределения; <sup>c</sup> Рассчитано на основе точного биномиального распределения модели логистической регрессии; <sup>d</sup> Анализируют с использованием смешанной модели повторяющихся измерений, где группа лечения, факторы стратификации, посещение, посещение по лечению и исходная оценка являются фиксированными эффектами, и место исследования и пациент являются случайными эффектами; <sup>e</sup> Самая последняя биопсия, взятая в течение 6 месяцев до скрининга; <sup>f</sup> Холм-Бонферрони используют для поправки на множественность; <sup>g</sup> Определяют как вторичное повышение PSA в сыворотке крови на  $\geq 25\%$  от исходного уровня или на  $\geq 25\%$  выше низшего уровня или абсолютное повышение на  $\geq 2$

нг/мл.

AS, активное наблюдение; CI, доверительный интервал; LS, наименьшие квадраты; OR, отношение шансов; PSA, простат-специфический антиген; СОШ, стандартная ошибка.

[0039] Энзалутамид значительно повышает шансы отрицательного результата биопсии через год по сравнению с AS; доля пациентов с отрицательными результатами биопсии выше в группе энзалутамида, чем в группе AS через два года, хотя разница между группами не является статистически значимой (Таблица 3). Доля пациентов с энзалутамидом, у которых биопсия является отрицательной после первого года исследования, составляет 35,1% (40/114) против 14,2% (16/113) пациентов в группе активного наблюдения. Отношение шансов (95% CI) составляет 3,5 (1,76, 6,92), и P-значение составляет <0,0001. Из тех пациентов, которые вошли в период наблюдения в течение одного года, 66 пациентов в группе энзалутамида и 50 пациентов в группе AS сообщают о результатах биопсии. Доля второго года составила 19,0% (19/100) и 12,0% (10/83) пациентов в группах энзалутамида и активного наблюдения, соответственно. Отношение шансов (95% CI) составляет 1,6 (0,66, 4,00), и P-значение составляет 0,289 для пациентов в группе энзалутамида по сравнению с пациентами под активным наблюдением.

[0040] Энзалутамид значительно замедляет время до прогрессирования PSA на 6 месяцев по сравнению с AS (Фигура 3). Результаты потенциально искажаются влиянием энзалутамида на PSA и определением прогрессирования как вторичного повышения PSA в сыворотке крови на  $\geq 25\%$  выше исходного уровня или низшего уровня, что приводит к потенциальному смещению в сторону AS. Рикошет PSA продемонстрирован в группе лечения энзалутамидом после прекращения лечения (наблюдается через 15 месяцев).

[0041] Из 227 пациентов, у 84,2% (96/114) пациентов, принимающих энзалутамид, наблюдается прогрессирование PSA по сравнению с 84,1% (95/113) пациентов из группы активного наблюдения. Среднее время до прогрессирования PSA для каждой из групп лечения показано в Таблице 4. Отношение риска (95% CI) составляет 0,714 (0,525, 0,972), в пользу пациентов с энзалутамидом по сравнению с пациентами, находящимися под активным наблюдением, со статистически значимым p-значением 0,032.

[Таблица 4]

**Таблица 4. Регрессия Каплана-Мейера и Кокса для времени до прогрессирования PSA - FAS**

<b>Выборка для анализа=FAS</b>	<b>энзалутамид N=[114]</b>	<b>Активное наблюдение N=[113]</b>
<b>Количество явлений -n (%)</b>	96 (84,2)	95 (84,1)
<b>Количество цензурированных - n (%) [1]</b>	18 (15,8)	18 (15,9)
Среднее время до PSA Прогресс (95% CI)	14,82 (14,75, 14,95)	8,8 (6,05, 11,53)
Коэффициент риска (95% CI) [2]	0,714 (0,525, 0,972)	
P-значение [3]	0,032	

[1] Пациентов без прогрессирования PSA (вторичное повышение уровня PSA в

сыворотке >25% от исходного уровня или >25% выше низшего значения или абсолютное повышение >2 нг/мл) на момент завершения исследования, прекращения исследования или смерти цензурируют на дату последней оценки. Кроме того, пациентов, поменявших терапию во время исследования, цензурируют на момент первоначального изменения терапии, и пациентов прекративших терапию цензурируют на момент прекращения исследования.

[2] Коэффициент риска и 95% CI для коэффициента риска основаны на модели регрессии Кокса с учетом лечения, риска рака предстательной железы (низкий или средний) и типа биопсии (таргетная мпМРТ или не таргетная мпМРТ), исходных переменных, включая возраст, расу и время с момента постановки диагноза рака предстательной железы в качестве фиксированных эффектов и случайного эффекта места. Коэффициент риска менее 1 указывает на снижение степени риска в пользу энзалутамида в дозе 160 мг и наоборот. Пациентов без прогрессирования PSA (вторичное повышение PSA в сыворотке крови >25% от исходного уровня или >25% выше низшего значения или абсолютное повышение >2 нг/мл) на момент завершения исследования, прекращения исследования или смерти цензурируют на дату последней оценки. Кроме того, пациентов, поменявших терапию во время исследования, цензурируют на момент первоначального изменения терапии, и пациентов прекративших терапию цензурируют на момент прекращения исследования.

[3] P-значение получено из двустороннего лог-рангового критерия.

[0042] Энзалутамид значительно снижает вероятность вторичного повышения уровня PSA в сыворотке через один год по сравнению с AS, но не через два года (Таблица 3).

[0043] Наблюдается статистически значимое снижение средней доли ракоположительных трепан-биопсий через один год при применении энзалутамида по сравнению с AS, но нет статистически значимой разницы между группами лечения через два года (Таблица 3). Однако в группе, принимающей энзалутамид, наблюдается статистически значимое снижение на 6,7% между исходным уровнем и вторым годом в средней доле ракоположительных трепан-биопсий.

Переменные безопасности

Нежелательные явления

[0044] Как и ожидалось, частота нежелательных явлений, связанных с приемом лекарственного средства (АЕ), зарегистрирована у 92,0% (103/112) пациентов, принимающих энзалутамид, в течение периода лечения плюс 30 дней. Среди пациентов, находящихся под активным наблюдением, у 54,9% (62/113) наблюдались нежелательные явления с момента рандомизации до завершения 12 месяцев исследования плюс 30 дней. Наиболее частым АЕ, связанным с приемом лекарственного средства, наблюдающимся в группе энзалутамида, является утомляемость (52,7%). Нежелательные явления, которые наблюдаются у  $\geq 3,5\%$  пациентов с энзалутамидом, включают утомляемость (55,4%), гинекомастия (36,6%), боль в сосках (30,4%), болезненная чувствительность груди (25,9%)

и эректильная дисфункция (17,9%). Единственным АЕ, возникшим у  $\geq 3,5\%$  пациентов, находившихся под активным наблюдением, является артериальная гипертензия (7,1%). В Таблице 5А показаны наиболее распространенные АЕ. В Таблице 5В представлен обзор АЕ. Полученные данные по АЕ соответствуют известному профилю безопасности энзалутамида.

[Таблица 5А]

**Таблица 5А. Наиболее распространенные ( $\geq 7,0\%$  субъектов) нежелательные явления-SAF**

<b>Нежелательное явление (MedDRA V5.0)</b>	<b>энзалутамид N=[112]</b>	<b>Активное наблюдение N=[113]</b>
Усталость	62 (55,4%)	4 (3,5%)
Гинекомастия	41 (36,6%)	2 (1,8%)
Боль в сосках	34 (30,4%)	0 (0%)
Болезненная чувствительность груди	29 (25,9%)	1 (0,9%)
Эректильная дисфункция	20 (17,9%)	2 (1,8%)
Алопеция	11 (9,8%)	0 (0%)
Снижение либидо	9 (8,0%)	1 (0,9%)
Гипертензия	8 (7,1%)	8 (7,1%)
По убыванию количества случаев общей группы по классу системы органов, и в этом порядке убывания по предпочтительному термину.		

[Таблица 5B]

**Таблица 5B. Обзор АЕ**

n (%)	В течение 1 года лечения <sup>a</sup>		В течение 1 года наблюдения <sup>b</sup>		В течение 1 года продолжающегося наблюдения <sup>c</sup>	
	Энзалутамид 160 мг n=112	AS n=113	Энзалутамид 160 мг n=112	AS n=113	Энзалутамид 160 мг n=112	AS n=113
АЕ	103 (92,0)	62 (54,9)	44 (39,3)	26 (23,0)	16 (14,3)	12 (10,6)
SAE	9 (8,0)	5 (4,4)	8 (7,1)	3 (2,7)	4 (3,6)	2 (1,8)
АЕ, связанные с приемом лекарственного средства	99 (88,4)	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П
SAE, связанные с приемом лекарственного средства	3 (2,7)	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П
АЕ, связанные с приемом лекарственного средства, приводящие к отмене исследуемого	8 (7,1)	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П

лекарственного

средства

TEAE $\geq 3$ степени <sup>d</sup>	11 (9,8)	10 (8,9)	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П
------------------------------------	----------	----------	-----	-----	-----	-----

АЕ, связанные с	6 (5,4)	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П
-----------------	---------	-----	-----	-----	-----	-----

приемом

лекарственного

средства  $\geq 3$  степени 3

<sup>d</sup>

АЕ, приводящие к	1 (0,9)	0	0	0	2 (1,8)	0
------------------	---------	---	---	---	---------	---

смерти

<sup>a</sup> С даты первой дозы (энзалутамида) или рандомизации (AS) до даты прекращения или завершения 12 месяцев исследования+30 дней; <sup>b</sup> С даты завершения 12 месяцев исследования+31 день до даты прекращения или завершения 24 месяцев исследования; <sup>c</sup> С даты завершения 24 месяца исследования+1 день до даты прекращения или завершения исследования; <sup>d</sup> АЕ, классифицированные на основе NCI-CTCAE версии 4.03

АЕ, нежелательное явление; AS, активное наблюдение; Н/П, неприменимо; NCI-CTCAE, Общие терминологические критерии для нежелательных явлений Национального института рака; SAE, серьезное нежелательное явление; TEAE, нежелательное явление, возникшее во время лечения

[0045] В группе, принимающей энзалутамид, зарегистрировано три случая смерти (2,7%). Одна смерть произошла после того, как пациент прекратил курс лечения из-за несоблюдения схемы лечения энзалутамидом; этот пациент умер в результате убийства в течение 1 года лечения. Два других случая смерти (от внутричерепного кровоизлияния и от метастатической холангиокарциномы) произошли, когда пациенты находились в периоде продолжающегося наблюдения. Ни один из случаев смерти не произошел во время лечения пациентов энзалутамидом.

#### Качество жизни, связанное со здоровьем

[0046] Влияние лечения энзалутамидом на качество жизни, связанное со здоровьем (HRQoL), оценивают с использованием результатов, сообщаемых пациентами (PRO). PRO оценивают на исходном уровне и во время последующего наблюдения с использованием краткого опросника для оценки утомляемости, распространенного РПЖ (рака предстательной железы) (EPIC), краткого опросника из 12 пунктов (SF-12) и шкалы мемориальной тревоги для РПЖ (MAX-PC).

[0047] Утомляемость на исходном уровне является легкой ( $\leq 3$ ) и остается таковой в группах энзалутамида и AS до конца лечения (12 месяцев) и конца наблюдения (24 месяцев) (Таблица 6). В обеих группах отсутствует дисфункция или нарушение гормонального и мочевого компонентов шкалы EPIC, хотя клинически значимое влияние на сексуальную функцию наблюдается в группе, получающей энзалутамид, очевидное через 6 месяцев ( $33,4 \pm 22,2$  против  $56,7 \pm 23,4$ ). Ментальный компонент SF-12 демонстрирует отсутствие влияния в любой группе, хотя усиление физических нарушений очевидно у пациентов, получающих энзалутамид, через 12 месяцев, исчезающее к 24 месяцу (Таблица 5). MAX-PC демонстрирует отсутствие тревожности, связанной с PC, в любой группе.

[Таблица 6]

#### Таблица 6. Результаты PRO во время наблюдения

Среднее значение (CO) PRO во время наблюдения

	Исходный уровень		12 месяц		24 месяц	
	энзалута мид	AS	энзалута мид	AS	энзалута мид	AS
BFI	1,5 (1,6)	1,5 (1,5)	2,5 (2,0)	1,6 (1,6)	1,6 (1,5)	1,6 (1,6)
EPIC половая система	61,0 (22,5)	58,6 (23,0)	30,2 (23,7)	54,7 (22,3)	47,7 (25,2)	59,7 (18,9)
EPIC мочевая система	89,4 (9,4)	87,2 (13,7)	85,2 (11,1)	86,8 (9,9)	88,3 (10,4)	86,5 (11,6)
EPIC гормональная система	58,6 (2,9)	58,5 (2,9)	57,7 (6,6)	58,7 (3,2)	57,9 (4,0)	58,7 (3,1)
SF-12 физический	53,2 (6,7)	52,6 (6,6)	49,4 (8,2)	51,8 (7,0)	51,0 (7,4)	52,1 (6,6)

SF-12 ментальный	54,1 (7,2)	54,2 (7,1)	52,0 (7,4)	52,8 (8,0)	54,4 (5,9)	52,6 (8,5)
MAX-PC	17,1 (7,4)	14,9 (5,3)	16,5 (6,2)	14,8 (5,1)	16,3 (6,4)	14,1 (5,2)

[0048] Результаты показывают, что лечение энзалутамидом не связано с клинически значимым ухудшением качества жизни по сравнению с пациентами, получающими AS; однако наблюдается клинически значимое влияние на половую функцию, которое исчезает после прекращения лечения.

#### Выводы

[0049] У пациентов, получающих энзалутамид, риск прогрессирования заболевания снижен на 46% по сравнению с пациентами, находящимися под активным наблюдением. Среднее время до прогрессирования заболевания не достигнуто ни в одной группе.

[0050] Вторичные конечные точки включают частоту отрицательных результатов биопсии и время до прогрессирования PSA, и результаты были в пользу группы энзалутамида. Пациенты в группе энзалутамида значительно чаще имеют отрицательные результаты биопсии через год по сравнению с группой активного наблюдения, хотя этого не наблюдается через два года. Шансы отрицательного результата биопсии через год в 3,5 раза выше по сравнению с активным наблюдением. Статистически значимое снижение средней доли рак-положительных трепан-биопсий наблюдается через год по сравнению с активным наблюдением. Лечение энзалутамидом задерживает прогрессирование PSA примерно на 6 месяцев, и эта задержка является статистически значимой.

[0051] Безопасность оценивают среди вторичных конечных точек. Неудивительно, что у пациентов, получающих лечение, наблюдается больше нежелательных явлений, чем у пациентов, находящихся под активным наблюдением, в частности, отмечается гинекомастия, болезненная чувствительность груди и боль в сосках. Никаких неожиданных нежелательных явлений в период лечения пациентов не наблюдается. Смертность выше в группе, принимающей энзалутамид, однако смертельные случаи не наблюдаются во время лечения пациентов энзалутамидом.

[0052] Результаты суммированы в таблице 7.

[Таблица 7]

**Таблица 7. Суммарные результаты**

	Энзалутамид <sup>a</sup>	Активное наблюдение <sup>a</sup>
Время до прогрессирования рака	n=114	n=113
предстательной железы <sup>b</sup>	32 (28,1)	42 (37,2)
Явления, n (%)	NR (35,5, NR)	NR (24,2, NR)
Среднее (95% CI), месяцы		
HR <sup>d</sup> (95% CI)		0,54 (0,33, 0,89)
p		0,02*

Отрицательная биопсия через 1 год.	n=114 40 (35,1)	n=113 16 (14,2)
Явления, n (%)		
OR <sup>e</sup> (95% CI)		3,50 (1,76, 6,92)
p		<0,0001***
Отрицательная биопсия через 2 года.	n=100 19 (19,0)	n=83 10 (12,0)
Явления, n (%)		
OR <sup>e</sup> (95% CI)		1,60 (0,66, 4,00)
p		0,29
Время до прогрессирования PSA <sup>c</sup>	n=114	n=113
Явления, n (%)	96 (84,2)	95 (84,1)
Среднее (95% CI), месяцы	14,8 (14,8, 15,0)	8,8 (6,1, 11,5)
HR <sup>d</sup> (95% CI)		0,71 (0,53, 0,97)
p		0,03*

CI, доверительный интервал; ECOG, Восточная объединенная онкологическая группа; GS, оценка Глисона; HR, коэффициент риска; НД, не достигнуто; OR, отношение шансов; PSA, простат-специфический антиген.

<sup>a</sup> Рандомизация стратифицирована по риску (низкий или средний) и типу выполненной биопсии (трансректальная биопсия предстательной железы под контролем ультразвука [таргетная мпМРТ или не таргетная мпМРТ]). Низкий риск определяется как T1c-T2a, PSA <10, N0, M0, GS ≤6, статус ECOG ≤2 и ожидаемая продолжительность жизни >5 лет. Промежуточный риск определяется как T2b-T2c, PSA <20, N0, M0, GS ≤7 (только паттерн 3+4), статус ECOG ≤2 и предполагаемая продолжительность жизни >5 лет; <sup>b</sup> Патологическое или терапевтическое прогрессирование рака предстательной железы. Патологическое прогрессирование определяется как увеличение первичного или вторичного паттерна Глисона на >1 или >15% увеличение рак-положительных трепан-биопсий. Терапевтическое прогрессирование определяется как самое раннее проявление первичной терапии рака предстательной железы (простатэктомии, лучевой терапии, фокальной терапии или системной терапии); <sup>c</sup> Определяется как увеличение уровня PSA в сыворотке крови на ≥25% по сравнению с исходным уровнем, повышение на ≥25% выше низшего значения или абсолютное увеличение на ≥2 нг/мл; <sup>g</sup> регрессионная модель Кокса; <sup>e</sup> модель точной логистической регрессии.

\*p<0,05; \*\*\*p<0,001

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ снижения риска прогрессирования рака предстательной железы у пациента с гистологически подтвержденным раком предстательной железы, характеризующимся низким или умеренным риском, при котором не показано другое лечение рака предстательной железы, включающий введение пациенту монотерапии энзалутамидом в количестве и период времени, эффективность которого клинически доказана в снижении риска прогрессирования рака предстательной железы.

2. Способ по п.1, где риск прогрессирования рака предстательной железы у пациента снижается по сравнению с контрольной популяцией пациентов, находящихся под наблюдением, где пациенты в контрольной популяции имеют гистологически подтвержденный рак предстательной железы, характеризующийся как низкий или умеренный риск, для которого не показано другое лечение рака предстательной железы, где пациенты контрольной популяции не получают терапию рака предстательной железы.

3. Способ по п.1, где ожидаемая продолжительность жизни пациента и ожидаемая продолжительность жизни пациентов контрольной популяции составляют  $>5$  лет.

4. Способ по п.1, где ожидаемая продолжительность жизни пациента и ожидаемая продолжительность жизни пациентов контрольной популяции составляют  $\leq 5$  лет.

5. Способ по п.1, где рак предстательной железы пациента и рак предстательной железы контрольной популяции характеризуются как низкий риск.

6. Способ по п.5, где низкий риск определяется одной или несколькими из стадии идентификации T1c-T2a, уровня простат-специфического антигена (PSA)  $<10$  нг/мл, оценки Глисона  $<6$  и статуса Восточной объединенной онкологической группы (ECOG)  $\leq 2$ .

7. Способ по п.1, где рак предстательной железы пациента и рак предстательной железы контрольной популяции характеризуются умеренным риском.

8. Способ по п.7, где умеренный риск определяется одной или несколькими из стадии идентификации T2b-T2c, уровня PSA  $<20$  нг/мл, оценки Глисона  $<7$  (паттерн 3+4) и статуса ECOG  $\leq 2$ .

9. Способ по любому из пп.1-8, где прогрессирование рака предстательной железы включает патологическое прогрессирование рака предстательной железы.

10. Способ по п.9, где патологическое прогрессирование рака предстательной железы включает увеличение первичного или вторичного паттерна Глисона на  $>1$  или  $>15\%$  увеличение рак-положительных трепан-биопсий.

11. Способ по любому из пп.1-10, где прогрессирование рака предстательной железы включает терапевтическое прогрессирование рака предстательной железы.

12. Способ по п.11, где терапевтическое прогрессирование рака предстательной железы включает самое раннее возникновение дальнейшего лечения рака предстательной железы.

13. Способ по п.12, где дополнительная терапия выбрана из группы, состоящей из андроген-депривационной терапии, простатэктомии, лучевой терапии, фокальной терапии и системной терапии.

14. Способ по любому из пп.1-13, где период времени составляет один год.

15. Способ по любому из пп.1-14, где вероятность того, что у пациента будет отрицательная биопсия после одного года монотерапии энзалутамидом, увеличивается по меньшей мере в три раза относительно вероятности того, что у пациентов в контрольной популяции будут отрицательные биопсии после одного года активного наблюдения.

16. Способ по любому из пп.1-15, где прогрессирование PSA у пациента задерживается на шесть месяцев по сравнению с прогрессированием PSA у пациентов в контрольной популяции.

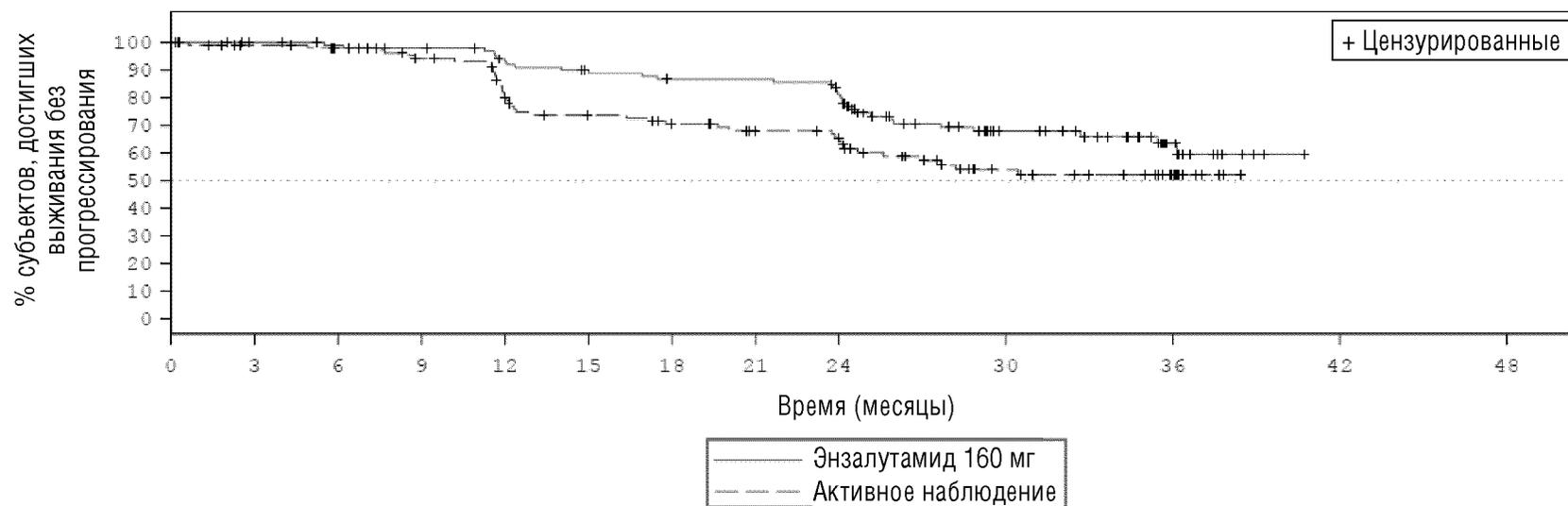
17. Способ по любому из пп.1-16, где монотерапию энзалутамидом проводят в суточной дозе 160 мг.

18. Способ по любому из пп.1-16, где пациенту одновременно вводят сильный индуктор CYP3A4, и где монотерапию энзалутамидом проводят в суточной дозе 240 мг.



# ФИГ.2

Группа лечения (n)	Пациенты с прогрессированием рака предстательной железы, <sup>c</sup> n (%)	Среднее (95% CI), <sup>d</sup> месяцы	HR (95% CI) <sup>e</sup> p <sup>f</sup>
Энзалутамид 160 мг (n=114)	32 (28.1)	NR (36.14, NR)	0.54 (0.33, 0.89)
AS (n=113)	42 (37.2)	NR (24.67, NR)	0.02



### Энзалутамид 160 мг

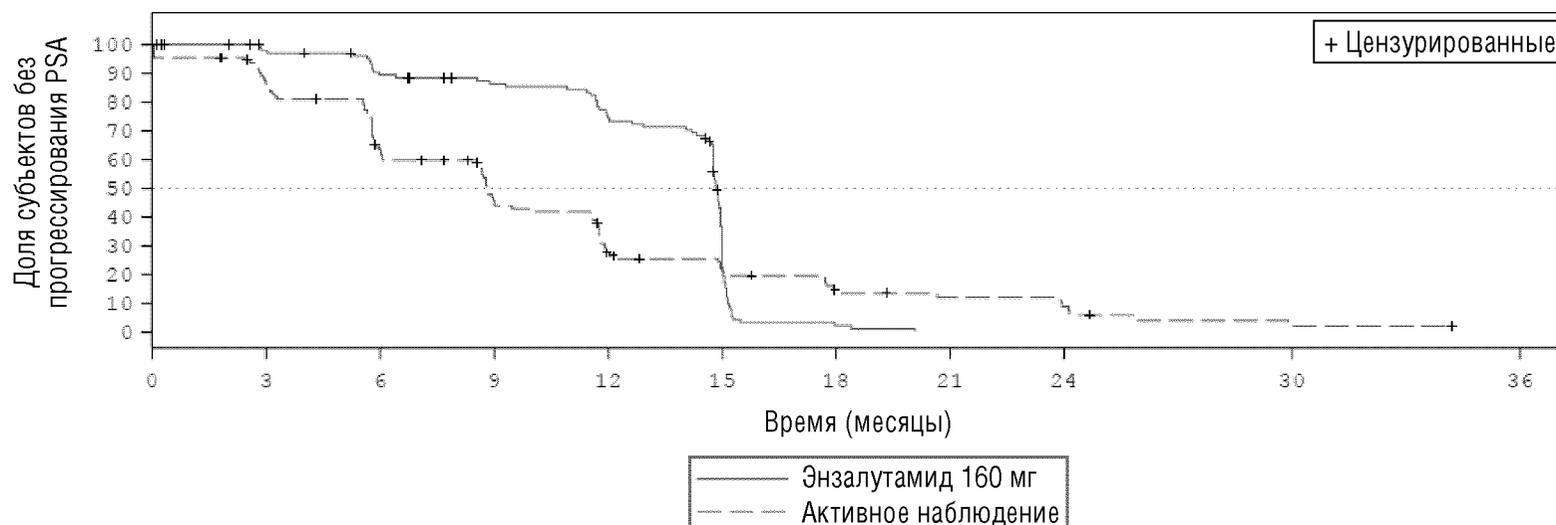
Явления/суммарные явления	0/0	0/0	1/1	1/2	5/7	3/10	3/13	0/13	5/18	11/29	2/31	1/32
Пациенты, подверж. риску	113	106	103	99	91	85	81	81	74	40	17	0

### Активное наблюдение (AS)

Явления/суммарные явления	1/1	1/1	1/2	4/6	14/20	6/26	3/29	2/31	2/33	8/41	1/42	0/42
Пациенты, подверж. риску	113	108	103	95	77	68	62	54	50	28	11	0

# ФИГ.3

Группа лечения (n)	Пациенты с прогрессированием PSA, <sup>a</sup> n (%)	Среднее (95% CI), <sup>b</sup> месяцы	HR (95% CI) <sup>c</sup> $p^d$
Энзалутамид 160 мг (n=114)	96 (84.2)	14.82 (14.75, 14.95)	0.71 (0.53, 0.97)
AS (n=113)	95 (84.1)	8.80 (6.05, 11.53)	0.03



3/3

## Энзалутамид 160 мг

Явления/суммарные явления	0/0	2/2	9/11	3/14	12/26	49/75	19/94	2/96
Пациенты, подверж. риску	113	104	93	86	74	21	2	0

## Активное наблюдение (AS)

Явления/суммарные явления	0/0	15/15	25/40	18/58	18/76	6/82	5/87	2/89	2/91	4/95	0/95
Пациенты, подверж. риску	113	95	68	46	26	18	11	8	6	1	0