

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **046078**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2024.02.05**

(21) Номер заявки  
**202192097**

(22) Дата подачи заявки  
**2020.01.30**

(51) Int. Cl. *A61K 31/4155* (2006.01)  
*A61K 31/4166* (2006.01)  
*A61K 31/4439* (2006.01)  
*A61P 5/28* (2006.01)  
*A61P 35/00* (2006.01)

---

(54) **АНТИАНДРОГЕНЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО КАСТРАЦИОННО-ЧУВСТВИТЕЛЬНОГО РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

---

(31) 62/798,836; 62/803,096; 62/822,312;

62/833,371; 62/836,920; 62/901,694

(32) 2019.01.30; 2019.02.08; 2019.03.22;  
2019.04.12; 2019.04.22; 2019.09.17

(33) US

(43) 2021.10.20

(86) PCT/IB2020/050752

(87) WO 2020/157699 2020.08.06

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

(72) Изобретатель:  
**Ю Маргарет К. (US)**

(74) Представитель:  
**Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В.,  
Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов  
А.В., Кузнецова Е.В., Кузнецова Т.В.,  
Соколов Р.А. (RU)**

(56) Jessica Smith: "Astellas and Pfizer Announce Positive Top-Line Results from Phase 3 ARCHES Trial of XTANDI (enzalutamide) in Men with Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer", 20 December 2018 (2018-12-20), pages 1-6, XP055688677, Retrieved from the Internet:URL:https://www.astellas.com/system/files/news/2018-12/181221\_1\_Eg\_2.pdf [retrieved on 2020-04-23] page 1, 1st paragraph

US-A1-2014199236

US-A1-2014088129

Anonymous: "Janssen Announces ERLEADA (apalutamide) Phase 3 TITAN Study Unblinded as Dual Primary Endpoints Achieved in Clinical Program Evaluating Treatment of Patients with Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer", 30 January 2019 (2019-01-30), pages 1-5, XP055688582, Retrieved from the Internet:URL:https://www.jnj.com/janssen-announces-erleada-apalutamide-phase-3-titan-study-unblinded-as-dual-primary-endpoints-achieved-in-clinical-program-evaluating-treatment-of-patients-with-metastatic-castration-sensitive-prostate-cancer [retrieved on 2020-04-23] page 1, 1st paragraph

KIM N. CHI ET AL: "Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer" the new'england journal of medicine, -NEJM -, vol. 381, no. 1, 4 July 2019 (2019-07-04), pages 13-24, XP055688554, US ISSN: 0028-4793, DOI: 10.1056/NEJMoal903307 abstract

---

(57) В настоящем документе описаны способы лечения метастатического кастрационно-чувствительного рака предстательной железы антиандрогенами, включая, без ограничений, 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид.

---

**B1****046078****046078 B1**

### Перекрестная ссылка на родственные заявки

Настоящая заявка испрашивает преимущество по предварительной заявке на патент США № 62/901,694, поданной 17 сентября 2019 г.; 62/836,920, поданной 22 апреля 2019 г.; предварительной заявке на патент США № 62/833,371, поданной 12 апреля 2019 г.; предварительной заявке на патент США № 62/822,312, поданной 22 марта 2019 г.; 62/803,096, поданной 8 февраля 2019 г.; и предварительная заявка на патент США № 62/798,836, поданной 30 января 2019 г.; содержание которых в полном объеме включено в настоящий документ путем ссылки на семейство патентов-аналогов.

### Область техники

В настоящем документе описаны способы лечения метастатического кастрационно-чувствительного рака предстательной железы антиандрогенами, включая, без ограничений, 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид.

### Предпосылки создания изобретения

Рак предстательной железы занимает второе место среди наиболее часто диагностируемых видов рака и шестое среди основных причин смерти от рака у мужчин; на него приходится 14% (903 500) от общего числа новых случаев рака и 6% (258 400) от общего числа случаев смерти от рака у мужчин во всем мире. Течение рака предстательной железы от постановки диагноза до смерти лучше всего классифицировано как ряд клинических стадий на основании степени заболевания, гормонального статуса и наличия или отсутствия обнаруживаемых метастазов: локализованное заболевание, повышение уровней простатоспецифического антигена (PSA) после радиационной терапии или хирургического вмешательства без обнаруживаемых метастазов и клинические метастазы в некастрированной или кастрированной стадии. Несмотря на то что проведение операции, лучевой терапии или комбинация обоих способов лечения может оказывать лечебный эффект на пациентов с локализованным заболеванием, у значительной части этих пациентов происходит рецидив заболевания, о чем свидетельствует повышающийся уровень PSA, что может привести к развитию метастазов, особенно в группе высокого риска - переход к смертельной стадии заболевания.

На основании действующих рекомендаций андроген-депривационная терапия (ADT) с доцетакселом или без него считается подходящей активной контрольной терапией для пациентов с метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы. Вместе с тем существует очевидная неудовлетворенная медицинская потребность в альтернативных вариантах лечения в mCSPC. Способы лечения, которые могут замедлять прогрессирование заболевания и связанные с ним заболевания, будут обеспечивать существенные клинические преимущества для данной категории пациентов. Описанные способы относятся к этим и другим важным потребностям.

### Изложение сущности изобретения

В настоящем документе описаны способы лечения метастатического кастрационно-чувствительного рака предстательной железы, включающие, предусматривающие или по существу предусматривающие введение терапевтически эффективного количества антиандрогена человеку мужского пола с метастатическим кастрационно-чувствительным раком предстательной железы. В этих способах антиандрогеном могут быть: 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид, 4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-фтор-N-метилбензамид, 4-[7-[4-циано-3-(трифторметил)фенил]-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид или N-{(2S)-1-[3-(3-хлор-4-цианофенил)-1H-пиразол-1-ил]пропан-2-ил]-5-(1-гидроксиэтил)-1H-пиразол-3-карбоксамид. В некоторых вариантах осуществления введение антиандрогена обеспечивает повышение общей выживаемости человека мужского пола относительно общей выживаемости в сравнительной группе людей мужского пола с метастатическим кастрационно-чувствительным раком предстательной железы, причем указанной сравнительной группе вводили плацебо в комбинации с андроген-депривационной терапией. В других вариантах осуществления сравнительная группа не получала никакого лечения. В дополнительных вариантах осуществления введение антиандрогена обеспечивает увеличение выживаемости без прогрессирования у человека мужского пола относительно выживаемости без прогрессирования в сравнительной группе людей мужского пола с метастатическим кастрационно-чувствительным раком предстательной железы, причем указанной сравнительной группе вводили плацебо в комбинации с андроген-депривационной терапией. В других вариантах осуществления сравнительная группа не получала никакого лечения.

В некоторых вариантах осуществления человек мужского пола получал по меньшей мере одну предшествующую терапию для лечения рака перед введением антиандрогена, причем предшествующая терапия для лечения рака представляет собой облучение, хирургическое вмешательство или терапию доцетакселом. В некоторых вариантах осуществления человек мужского пола ранее не получал никакого лечения.

В некоторых вариантах осуществления антиандроген представляет собой 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид. В дополнительных вариантах осуществления антиандроген по существу, и в частности 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид

вводят человеку мужского пола ежедневно. В других дополнительных вариантах осуществления антиандроген по существу, и в частности 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид перорально вводят человеку мужского пола. В некоторых вариантах осуществления антиандроген по существу, и в частности 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид перорально вводят человеку мужского пола по схеме непрерывного ежедневного введения дозы. В дополнительных вариантах осуществления антиандроген по существу, и в частности 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид, перорально вводят человеку мужского пола в дозе от около 30 мг в день до около 480 мг в день. В других дополнительных вариантах осуществления антиандроген по существу, и в частности 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид перорально вводят человеку мужского пола в дозе от около 180 мг в день до около 480 мг в день. В определенных вариантах осуществления антиандроген по существу, и в частности 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид перорально вводят человеку мужского пола в дозе: (a) около 30 мг в день; (b) около 60 мг в день; (c) около 90 мг в день; (d) около 120 мг в день; или (d) около 240 мг в день. В определенных вариантах осуществления антиандроген по существу, и в частности 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид перорально вводят человеку мужского пола в дозе около 240 мг в день. В некоторых вариантах осуществления дозу антиандрогена по существу, и в частности, 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида, снижают до 180 мг в день или 120 мг в день, если у человека мужского пола отмечается токсическая реакция 3-й степени или выше.

В определенных вариантах осуществления антиандроген по существу, и в частности 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид, не вводят одновременно с: (a) лекарственным средством, которое является активным ингибитором CYP2C8 или CYP3A4; (b) лекарственным средством, которое главным образом метаболизируется CYP3A4, CYP2C19 или CYP2C9; (c) лекарственным средством, которое представляет собой субстрат UDP-глюкуронозилтрансферазы (UGT); или (d) лекарственным средством, которое является субстратом Р-гликопротеина (Р-рр), белка резистентности к раку молочной железы (BCRP) или транспортирующего органические анионы полипептида 1В1 (OATP1В1).

В некоторых вариантах осуществления антиандроген по существу, и в частности 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид вводят в комбинации с андроген-депривационной терапией. В дополнительных вариантах осуществления антиандроген по существу, и в частности 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид вводят в комбинации с по меньшей мере одним агонистом или антагонистом гонадотропин-высвобождающего гормона (GnRH). В других дополнительных вариантах осуществления по меньшей мере один агонист или антагонист GnRH представляет собой или содержит леупролид, бусерелин, наферелин, гистрелин, гозерелин, деслорелин, дегареликс, озареликс, АВТ-620 (элаголикс), ТАК-385 (релуголикс), ЕР-100, КЛН-2109 или трипторелин. В определенных вариантах осуществления антиандроген по существу, и в частности 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид используют в комбинации с двусторонней орхиэктомией.

В некоторых вариантах осуществления антиандроген представляет собой 4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-фтор-N-метилбензамид. В дополнительных вариантах осуществления 4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-фтор-N-метилбензамид перорально вводят человеку мужского пола в дозе около 160 мг в день.

В некоторых вариантах осуществления антиандроген представляет собой 4-[7-[4-циано-3-(трифторметил)фенил]-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид.

В некоторых вариантах осуществления антиандроген представляет собой N-{(2S)-1-[3-(3-хлор-4-цианофенил)-1Н-пиразол-1-ил]пропан-2-ил}-5-(1-гидроксиэтил)-1Н-пиразол-3-карбоксамид (даролутамид). В дополнительных вариантах осуществления N-{(2S)-1-[3-(3-хлор-4-цианофенил)-1Н-пиразол-1-ил]пропан-2-ил}-5-(1-гидроксиэтил)-1Н-пиразол-3-карбоксамид перорально вводят человеку мужского пола в дозе 600 мг два раза в день. В дополнительных вариантах осуществления N-{(2S)-1-[3-(3-хлор-4-цианофенил)-1Н-пиразол-1-ил]пропан-2-ил}-5-(1-гидроксиэтил)-1Н-пиразол-3-карбоксамид перорально вводят человеку мужского пола в дозе 600 мг два раза в день во время еды.

В настоящем документе также описаны способы лечения метастатического кастрационно-чувствительного рака предстательной железы, предусматривающие или по существу предусматривающие терапевтически эффективного количества антиандрогена человеку мужского пола с метастатическим кастрационно-чувствительным раком предстательной железы, причем антиандроген представляет собой одно или более из следующих: 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин)трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид, 4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-

5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-фтор-N-метилбензамид, 4-[7-[4-циано-3-(трифторметил)фенил]-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид или N-{(2S)-1-[3-(3-хлор-4-цианофенил)-1H-пиразол-1-ил]пропан-2-ил}-5-(1-гидроксиэтил)-1H-пиразол-3-карбоксамид.

В настоящем документе также описаны способы лечения метастатического кастрационно-чувствительного рака предстательной железы у человека мужского пола, включающие: (а) определение наличия метастатического кастрационно-чувствительного рака предстательной железы у человека мужского пола; и (б) введение человеку мужского пола антиандрогена в терапевтически эффективном количестве для лечения метастатического кастрационно-чувствительного рака предстательной железы, причем антиандроген представляет собой: 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид, 4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-фтор-N-метилбензамид, 4-[7-[4-циано-3-(трифторметил)фенил]-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид или N-{(2S)-1-[3-(3-хлор-4-цианофенил)-1H-пиразол-1-ил]пропан-2-ил}-5-(1-гидроксиэтил)-1H-пиразол-3-карбоксамид.

В настоящем документе также описаны способы лечения метастатического кастрационно-чувствительного рака предстательной железы, включающие введение разрешенного лекарственного препарата, содержащего апалутамид, человеку мужского пола с метастатическим кастрационно-чувствительным раком предстательной железы в количестве, которое указано в прилагаемой к указанному лекарственному препарату информации. В некоторых вариантах осуществления разрешенным лекарственным препаратом, содержащим апалутамид, является лекарственный препарат с сокращенной заявкой на регистрацию (ANDA), лекарственный препарат с дополнительной заявкой на регистрацию или лекарственный препарат по 505(b)(2). В некоторых вариантах осуществления способ является клинически подтвержденным безопасным и/или эффективным.

В настоящем документе также описаны фармацевтические продукты, содержащие клинически подтвержденное безопасное и клинически подтвержденное эффективное количество апалутамида, причем такой фармацевтический продукт находится в упаковке, и при этом такая упаковка включает прилагаемую к лекарственному препарату информацию, в которой (а) апалутамид идентифицирован как химическое соединение, утвержденное регулирующими органами, и (б) приведена инструкция по применению апалутамида при лечении кастрационно-чувствительного рака предстательной железы.

Кроме того, в настоящем документе описан способ продажи разрешенного лекарственного препарата, содержащего апалутамид, причем указанный способ включает продажу такого лекарственного препарата, при этом информация, прилагаемая к списочному препарату сравнения для такого лекарственного препарата, включает инструкции по лечению кастрационно-чувствительного рака предстательной железы. В настоящем документе дополнительно описаны способы выставления на продажу разрешенного лекарственного препарата, содержащего апалутамид, причем указанный способ включает выставление на продажу такого лекарственного препарата, при этом информация, прилагаемая к списочному препарату сравнения для такого лекарственного препарата включает инструкции по лечению кастрационно-чувствительного рака предстательной железы. В некоторых вариантах осуществления лекарственный препарат представляет собой лекарственный препарат с ANDA, лекарственный препарат с дополнительной заявкой на регистрацию или лекарственный препарат по 505(b)(2).

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

Изложение сущности изобретения, а также последующее подробное описание будут более понятными при рассмотрении вместе с прилагаемыми рисунками. Для иллюстрации описанных способов на рисунках представлены примеры осуществления способов; при этом такие способы не ограничиваются конкретными описанными вариантами осуществления. В графических материалах показано следующее.

На фиг. 1 представлена схема фазы III плана клинического исследования апалутамида. ADT=андроген-депривационная терапия.

На фиг. 2A-2B представлены оценки Каплана-Мейера выживаемости без прогрессирования по рентгенографическим данным (фиг. 2A) и форест-диаграмма выживаемости без прогрессирования по рентгенографическим данным по исходным характеристикам пациента (фиг. 2B). Анализы выполняли с использованием логрангового критерия со стратификацией по шкале Глисона при постановке диагноза ( $\leq 7$  или  $> 7$ ), по региону (Северная Америка и Европейский союз или все другие страны) и предшествующему лечению доцетакселом (да или нет).

На фиг. 3A-3B представлены оценки Каплана-Мейера общей выживаемости (фиг. 3A) и форест-диаграмма общей выживаемости по исходным характеристикам пациента (фиг. 3B). Анализы выполняли с использованием логрангового критерия со стратификацией по шкале Глисона при постановке диагноза ( $\leq 7$  или  $> 7$ ), по региону (Северная Америка и Европейский союз или все другие страны) и предшествующему лечению доцетакселом (да или нет).

На фиг. 4 показана оценка времени до цитотоксической химиотерапии по Каплану-Мейеру. Анализы выполняли с использованием логрангового критерия со стратификацией по шкале Глисона при

постановке диагноза ( $\leq 7$  или  $> 7$ ), по региону (Северная Америка и Европейский союз или все другие страны) и предшествующему лечению доцетакселом (да или нет).

На фиг. 5 показана оценка времени до прогрессирования PSA по Каплану-Мейеру. Время до прогрессирования PSA представляло собой время от даты рандомизации до даты прогрессирования PSA на основании критериев рабочей группы 2 по раку предстательной железы. Анализы выполняли с использованием логрангового критерия со стратификацией по шкале Глисона при постановке диагноза ( $\leq 7$  или  $> 7$ ), по региону (Северная Америка и Европейский союз или все другие страны) и предшествующему лечению доцетакселом (да или нет).

На фиг. 6 показана оценка времени до второй выживаемости без прогрессирования по Каплану-Мейеру. Вторая выживаемость без прогрессирования представляла собой время от даты рандомизации до первого проявления определяемого исследователем прогрессирования заболевания (прогрессирование PSA, прогрессирование по диагностической визуализации или клиническое прогрессирование), в то время как пациент получал первую последующую терапию рака предстательной железы, или до смерти по любой причине, в зависимости от того, что произойдет раньше. Анализы выполняли с использованием логрангового критерия со стратификацией по шкале Глисона при постановке диагноза ( $\leq 7$  или  $> 7$ ), по региону (Северная Америка и Европейский союз или все другие страны) и предшествующему лечению доцетакселом (да или нет).

На фиг. 7 показаны анализы смешанных эффектов повторных измерений для среднего изменения общей оценки по FACT-P относительно исходного уровня. Планки погрешностей отражают стандартную ошибку среднего. Исходные оценки по FACT-P находятся в диапазоне от 0 до 156, причем более высокие значения означают более благоприятное связанное со здоровьем качество жизни; минимально значимой разницей будет изменение общей оценки по FACT-P от 6 до 10 пунктов. Вместе с тем на этой фигуре представлены средние изменения общих оценок относительно исходных, а не исходные суммарные оценки. FACT-P, функциональная оценка терапии рака - предстательная железа.

#### **Подробное описание иллюстративных вариантов осуществления**

Следует понимать, что определенные элементы изобретения, которые для ясности описаны в настоящем документе в контексте разных вариантов осуществления, также можно использовать в комбинации в одном варианте осуществления. То есть за исключением очевидно несовместимого или специально исключенного, каждый отдельный вариант осуществления считается комбинируемым с любым(-и) другим(-и) вариантом(-ами), и такая комбинация считается другим вариантом осуществления. С другой стороны, различные элементы изобретения, которые для краткости описаны в контексте одного варианта осуществления, могут также быть представлены отдельно или в любой подкомбинации. Наконец, хотя вариант осуществления может быть описан в рамках серии стадий или части более общей структуры, каждая указанная стадия может также рассматриваться в качестве независимого варианта осуществления, комбинируемого с другими.

Переходные термины "содержащий", "состоящий по существу из" и "состоящий из" предназначены для обозначения их в качестве по существу общепринятых патентных значений; то есть (i) термин "содержащий", который является синонимом "в том числе", "включая", или "характеризуется" является включающим или неограниченным и не исключает дополнительные, неуказанные элементы или стадии способа; (ii) "состоящий из" исключает любой элемент, стадию или ингредиент, не указанный в формуле изобретения; и (iii) "состоящий по существу из" ограничивает объем формулы изобретения конкретными материалами или стадиями "и тем, что не оказывает существенного влияния на основную(-ые) и новую(-ые) характеристику(-и)" заявленного изобретения. Более конкретно, основные и новые характеристики относятся к возможности способа обеспечивать по меньшей мере одно из преимуществ, описанных в настоящем документе, включая, без ограничений, возможность повышать выживаемость группы людей мужского пола по сравнению с выживаемостью в сравнительной группе людей мужского пола, описанной в других разделах настоящего документа.

Варианты осуществления, описанные в отношении выражения "содержащий" (или его эквивалента), обеспечивают такое же значение, как варианты осуществления, описанные независимо друг от друга в отношении выражения "состоящий по существу из" и "состоящий из".

Когда значение указано как приблизительное с применением характеристики "около", следует понимать, что конкретное значение образует другой вариант осуществления. В целом использование термина "около" относится к приближениям, которые могут изменяться в зависимости от желаемых свойств, которые хотят получить посредством описанного объекта изобретения, и их следует интерпретировать в конкретном контексте, в котором этот термин используют, на основании его функции. Специалист в данной области сможет интерпретировать это в обычном порядке. В некоторых случаях одним из не имеющих ограничительного характера способов определения величины термина "около" может быть число значимых цифр, используемых в конкретном значении. В других случаях для определения целевого диапазона, относящегося к термину "около" для каждого из значений, можно использовать градации серии значений. Все диапазоны, при наличии, являются включающими и комбинируемыми. Таким образом, ссылки на значения, указанные в диапазонах, включают каждое

значение в пределах этого диапазона.

Если не указано иное, термин "около" означает дисперсию  $\pm 10\%$  связанной с ней величины, но дополнительные варианты осуществления включают случаи, в которых дисперсия может составлять  $\pm 5\%$ ,  $\pm 15\%$ ,  $\pm 20\%$ ,  $\pm 25\%$  или  $\pm 50\%$ .

Следует понимать, что определенные элементы изобретения, которые для ясности описаны в настоящем документе в контексте разных вариантов осуществления, могут также использоваться в комбинации в одном варианте осуществления. То есть за исключением очевидно несовместимого или специально исключенного, каждый отдельный вариант осуществления считается комбинируемым с любым(-и) другим(-и) вариантом(-ами), и такая комбинация считается другим вариантом осуществления. С другой стороны, различные элементы изобретения, которые для краткости описаны в контексте одного варианта осуществления, могут также быть представлены отдельно или в любой подкомбинации. Наконец, хотя вариант осуществления может быть описан в рамках серии стадий или части более общей структуры, каждая указанная стадия может также рассматриваться в качестве независимого варианта осуществления, комбинируемого с другими.

В случае представления списка, если не указано иное, следует понимать, что каждый отдельный элемент этого списка и каждая комбинация из этого списка является отдельным вариантом осуществления. Например, список вариантов осуществления, представленный в виде "А, В или С" следует интерпретировать как список, включающий варианты осуществления "А", "В", "С", "А или В", "А или С", "В или С" или "А, В или С".

Настоящее изобретение будет более понятным со ссылкой на приведенное ниже описание в сочетании с прилагаемыми графическими материалами и примерами, каждый из которых является частью настоящего описания. Следует понимать, что настоящее изобретение не ограничено конкретными продуктами, способами, условиями или параметрами, описанными или показанными в настоящем документе, и что используемая в настоящем документе терминология имеет своей целью описание конкретных вариантов осуществления исключительно в качестве примера и не призвана ограничивать любое заявленное изобретение. Аналогично, если конкретно не указано иное, любое описание, относящееся к возможному механизму, или способу действия, или причине улучшения, понимают лишь как иллюстративное, и описанное в настоящем документе изобретение не должно ограничиваться корректностью или некорректностью любого такого предполагаемого механизма, или способа действия, или причины улучшения. В тексте настоящего документа отмечается, что приведенные описания относятся к различным соединениям, композициям и способам применения указанных соединений и композиций. Таким образом, если в тексте описан или в формуле изобретения заявлен тот или иной признак или вариант осуществления, связанный с той или иной композицией или способом использования композиции, следует понимать, что такое описание или пункт формулы изобретения призваны расширить такие признаки или варианты осуществления в каждом из таких контекстов (т.е. композиций и способов применения).

Андрогеновый рецептор (AR) является членом суперсемейства стероидных и ядерных рецепторов. В данном обширном семействе белков известны лишь пять стероидных рецепторов позвоночных, которые включают андрогеновый рецептор, эстрогеновый рецептор, прогестероновый рецептор, глюкокортикоидный рецептор и минералокортикоидный рецептор. AR представляет собой растворимый белок, который функционирует как внутриклеточный транскрипционный фактор. Функция AR регулируется путем связывания андрогенов, которое инициирует последовательные конформационные изменения рецептора, влияющие на взаимодействия рецептор-белок и взаимодействия рецептор-ДНК.

AR в основном экспрессируется в тканях-мишенях андрогена, таких как предстательная железа, скелетная мышца, печень и центральная нервная система (ЦНС), причем самый высокий уровень экспрессии наблюдают в предстательной железе, надпочечнике и эпидидимисе. AR можно активировать связыванием эндогенных андрогенов, включая тестостерон и 5-дигидротестостерон (5 $\alpha$ -DHT).

Андрогеновый рецептор (AR), локализованный на Xq1 1-12, представляет собой ядерный рецептор массой 110 кДа, который при активации андрогенами опосредует транскрипцию генов-мишеней, модулирующих рост и дифференцировку эпителиальных клеток предстательной железы. Подобно другим стероидным рецепторам, несвязанный AR в основном локализован в цитоплазме и связан с комплексом белков теплового шока (HSP) за счет взаимодействий с лиганд-связывающим доменом. При связывании агониста AR проходит серию конформационных изменений: белки теплового шока отделяются от AR, и трансформированный AR претерпевает димеризацию, фосфорилирование и транслокацию в ядро, опосредованную сигналом ядерной локализации. Впоследствии транслоцированный рецептор связывается с элементом андрогенного ответа (ARE), который отличается обобщающей типичной последовательностью полусайта из шести нуклеотидов 5'-TGTTCT-3', разделенной тремя случайными нуклеотидами, и локализован в промоторной или энхансерной области генов-мишеней AR. Рекрутинг других корегуляторов транскрипции (включая коактиваторы и корепрессоры) и механизм транскрипции дополнительно обеспечивают трансактивацию AR-регулируемой экспрессии генов. Все эти процессы инициируются лиганд-индуцированными

конформационными изменениями в лиганд-связывающем домене.

Сигнал AR имеет большое значение для формирования и сохранения мужских репродуктивных органов, включая предстательную железу, поскольку у генетических самцов, несущих мутации утраты функции AR, и у мышей, у которых генно-инженерным путем сконструированы дефекты AR, не развиваются предстательные железы или рак предстательной железы. Данная зависимость клеток предстательной железы от передачи сигнала AR сохраняется даже после неопластической трансформации. Снижение уровня андрогенов (например, с применением агонистов гонадотропин-высвобождающего гормона (GnRH)) продолжает оставаться основой лечения рака предстательной железы. Однако снижение уровня андрогенов, как правило, эффективно в течение ограниченного периода времени, и рак предстательной железы вновь обретает способность к развитию несмотря на низкие уровни андрогенов в системе кровообращения.

Кастрационно-резистентный рак предстательной железы (CRPC) является смертельным клиническим проявлением заболевания, и почти все пациенты умирают от такого рака предстательной железы. Интересно, что в то время как большинство CRPC обходят потребность в передаче сигнала AR, подавляющее большинство CRPC, хотя его часто называют "андроген-независимым раком предстательной железы" или "гормонорезистентным раком предстательной железы", сохраняет свою наследственную зависимость от передачи сигнала AR.

Рак предстательной железы является второй наиболее распространенной причиной смертности мужчин от рака в США, и приблизительно у одного из каждых шести американцев в течение его жизни диагностируют это заболевание. Лечение, нацеленное на уничтожение опухоли, является безуспешным у 30% мужчин, у которых развивается рецидивирующее заболевание, обычно вначале проявляющееся как повышение в плазме уровня простатоспецифического антигена (PSA) с последующим распространением в отдаленные сайты. Поскольку пролиферация и выживание раковых клеток предстательной железы зависят от андрогеновых рецепторов (AR), этих мужчин лечат агентами, блокирующими продуцирование тестостерона (например, агонистами GnRH), отдельно или в комбинации с антиандрогенами (например, бикалутамидом), антагонизирующими действие какого-либо остаточного тестостерона на AR. Подход оказывается эффективным, о чем свидетельствует падение уровня PSA и регрессия видимой опухоли (если присутствует) у некоторых пациентов; однако за этим следует рецидив в форме кастрационно-резистентного рака предстательной железы (CRPC), в результате которого погибает большинство пациентов. Недавно проведенные исследования молекулярных основ CRPC продемонстрировали, что CRPC продолжает зависеть от передачи сигнала AR и что основным механизмом приобретенной резистентности является повышенный уровень белка AR (Nat. Med, 2004, 10, 33-39). Агенты, нацеленные на AR, обладающие активностью против кастрационно-чувствительного и кастрационно-резистентного рака предстательной железы, имеют большой потенциал при лечении данного смертельного заболевания.

Течение рака предстательной железы от постановки диагноза до смерти лучше всего классифицировано как ряд клинических состояний на основании степени заболевания, гормонального статуса и наличия или отсутствия обнаружимых метастазов: локализованное заболевание, повышение уровней простатоспецифического антигена (PSA) после радиационной терапии или хирургического вмешательства без обнаружимых метастазов и клинические метастазы в некастрированном или кастрированном состоянии. Несмотря на то что проведение операции, лучевой терапии или комбинация обоих способов лечения может оказывать лечебный эффект на пациентов с локализованным заболеванием, у значительной части этих пациентов происходит рецидив заболевания, о чем свидетельствует повышающийся уровень PSA, что может привести к развитию метастазов, особенно в группе высокого риска - переход к проявлению смертельной стадии заболевания.

Снижение уровня андрогена представляет собой стандартное лечение, с по существу прогнозируемым исходом: снижение уровня PSA, период стабильности, в течение которого опухоль не пролиферирует, с последующим возрастанием уровня PSA и рецидивом в форме кастрационно-резистентного заболевания. Исследования кастрационно-резистентных раков предстательной железы способом молекулярного профилирования обычно показывают повышенную экспрессию андрогенового рецептора (AR), которая может происходить за счет амплификации гена AR или других механизмов.

Антиандрогены используют для лечения рака предстательной железы на его ранних стадиях. Однако рак предстательной железы часто прогрессирует до "гормонорезистентного" состояния, при котором заболевание прогрессирует при наличии постоянного удаления андрогенов или антиандрогенной терапии. Кроме того, известны случаи синдрома отмены антиандрогенов после продолжительного лечения антиандрогенами. Синдром отмены антиандрогенов часто наблюдают в клинических условиях и определяют на основании регрессии опухоли или облегчения симптомов, наблюдаемого после прекращения антиандрогенной терапии. Такое явление по меньшей мере частично может быть связано с мутациями AR, которые приводят в результате к отсутствию селективности рецепторов и способности данных антиандрогенов к проявлению агонистической активности. Например, гидроксифлутамид и бикалутамид действуют в качестве агонистов AR в мутантах AR T877A и W741L/W741C соответственно.

В отношении клеток рака предстательной железы, которые стали кастрационно-резистентными в результате гиперэкспрессии AR, продемонстрировано, что определенные антиандрогенные соединения, такие как бикалутамид, обладают смешанным антагонистическим/агонистическим профилем (Science, 2009 May 8;324(5928): 787-90). Данная агонистическая активность помогает объяснить клиническое наблюдение, называемое синдромом отмены антиандрогенов, при котором у около 30% мужчин с успешным применением антагонистов AR происходит снижение сывороточного PSA после прекращения терапии (J Clin. Oncol, 1993. 11(8): p. 1566-72).

Стадии рака предстательной железы.

На ранних стадиях рака предстательной железы рак локализуется в предстательной железе. На этих ранних стадиях лечение, как правило, включает либо хирургическое удаление предстательной железы, либо радиационную терапию в области предстательной железы, либо только наблюдение без активной интервенционной терапии у некоторых пациентов. На ранних стадиях, когда рак предстательной железы локализован и требует вмешательства, хирургическое вмешательство или радиационная терапия обеспечивают лечебный эффект за счет устранения раковых клеток. В течение около 30% периода времени эти способы оказываются непродуктивными, и рак предстательной железы продолжает прогрессировать, о чем обычно свидетельствует повышение уровня PSA. У мужчин, у которых рак предстательной железы прогрессировал после проведения этих ранних стратегий лечения, рак предстательной железы называют распространенным или рецидивирующим.

Поскольку пролиферация и выживание раковых клеток предстательной железы зависят от андрогеновых рецепторов (AR), мужчин с распространенным раком предстательной железы лечат средствами, блокирующими продуцирование тестостерона (например, агонистами GnRH), отдельно или в комбинации с антиандрогенами (например, бикалутамидом), антагонизирующими действия какого-либо остаточного тестостерона на AR. Эти способы лечения понижают уровень тестостерона до кастрационных уровней, что по существу замедляет прогрессирование заболевания в течение некоторого периода времени. Подход эффективен, о чем свидетельствует падение уровня PSA и регрессия видимых опухолей у некоторых пациентов. В конце концов, однако, за этим следует возобновление роста, относящееся к кастрационно-резистентному раку предстательной железы (CRPC), в результате которого погибает большинство пациентов. Кастрационно-резистентный рак предстательной железы (CRPC) классифицируют на метастатический или метастатический в зависимости от того, метастазировал ли рак предстательной железы в другие части тела.

Оценки, полученные из реестров конкретных европейских стран, показывают, что приблизительно от 15% до 30% людей мужского пола с диагностированным раком предстательной железы страдали метастатическим (M1) кастрационно-чувствительным раком предстательной железы (mCSPC). См., например, Flamand V, et al., Prog Urol. 2008;18:53-59. Пациенты в США, страдающие mCSPC, составляют приблизительно 4% от всех поставленных диагнозов рака предстательной железы. Cetin K, et al. Urology 2010;75:1396-1405. Такое расхождение может быть следствием различий в применении скрининга PSA в различных географических зонах. Schröder FH, et al., Eur Urol. 2012;62:745-752. Вместе с тем процент людей мужского пола в США, страдающих mCSPC, может увеличиться, поскольку в настоящее время предположительно уменьшается применение скрининга PSA, после того как Рабочая группа по профилактическим мероприятиям США (USPSTF) в 2012 году выпустила рекомендации против скрининга PSA. Drazer MW, et al., J Clin. Oncol 2015;33:2416-2423; Lin K, et al. Agency for Healthcare Research and Quality, 2011;No. 12-05160-EF-1.

Поскольку пролиферация и выживание раковых клеток предстательной железы зависят от передачи сигнала AR, стандартным лечением пациентов с заболеванием mCSPC является андроген-депривационная терапия (ADT). Определение андроген-депривационной терапии включает медицинскую кастрацию (т.е. агонист или антагонист аналога гонадотропин высвобождающего [GnRHа; агонист или антагонист]) или хирургическую кастрацию (т.е. двустороннюю орхиэктомию). Чтобы предотвратить усугубление клинических проявлений опухоли у субъектов с выраженными метастазами, можно использовать короткий период лечения антиандрогеном первого поколения для снижения вспышки тестостерона при инициации агониста GnRH.

Антиандрогены.

При использовании в настоящем документе термин "антиандроген" применяют в общепринятом значении, и он может относиться к группе соединений-антагонистов рецептора гормона, которые способны предотвращать или ингибировать биологические воздействия андрогенов на нормально чувствительные ткани тела. В некоторых вариантах осуществления антиандроген представляет собой малую молекулу. В некоторых вариантах осуществления антиандроген представляет собой антагонист AR. В некоторых вариантах осуществления антиандроген представляет собой полный антагонист AR. В некоторых вариантах осуществления антиандроген представляет собой антиандроген первого поколения. В некоторых вариантах осуществления антиандроген представляет собой антиандроген второго поколения.

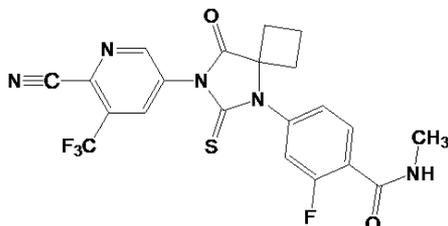
При использовании в настоящем документе термины "антагонист AR" и "ингибитор AR" используют в настоящем документе взаимозаменяемо и относят к средству, ингибирующему или

снижающему по меньшей мере один тип активности полипептида AR. Примеры типов активности полипептида AR включают, без ограничений, связывание коактиватора, связывание ДНК, связывание лиганда или внутриядерную транслокацию.

При использовании в настоящем документе термин "полный антагонист" относится к антагонисту, который в эффективной концентрации по существу полностью ингибирует активность полипептида AR. При использовании в настоящем документе термин "частичный антагонист" относится к антагонисту, который способен частично ингибировать активность полипептида AR, но который даже в самой высокой концентрации не является полным антагонистом. Под термином "по существу полностью" понимают ингибирование активности полипептида AR на по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98%, по меньшей мере около 99% или более.

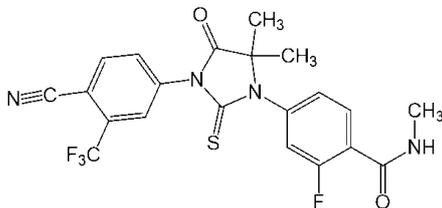
При использовании в настоящем документе термин "антиандроген первого поколения" относится к агенту, который проявляет антагонистическую активность против полипептида AR дикого типа. Однако антиандрогены первого поколения отличаются от антиандрогенов второго поколения тем, что антиандрогены первого поколения могут потенциально действовать в качестве агонистов при кастрационно-резистентных раках предстательной железы (CRPC). Примеры антиандрогенов первого поколения включают, без ограничений, флутамид, нилутамид и бикалутамид.

При использовании в настоящем документе термин "антиандроген второго поколения" относится к агенту, который проявляет полную антагонистическую активность против полипептида AR дикого типа. Антиандрогены второго поколения отличаются от антиандрогенов первого поколения тем, что антиандрогены второго поколения действуют как полные антагонисты в клетках, экспрессирующих повышенные уровни AR, как, например, при кастрационно-резистентных раках предстательной железы (CRPC). Примеры антиандрогенов второго поколения включают 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид (также известный как апалутамид, ARN-509, или JNJ-56021927; CAS № 956104-40-8); 4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-фтор-N-метилбензамид (также известный, как MDV3100 или энзалутамид; номер CAS: 915087-33-1), 4-[7-(4-циано-3-трифторметилфенил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид (RD162; CAS № 915087-27-3) и N-{(2S)-1-[3-(3-хлор-4-цианофенил)-1H-пиразол-1-ил]пропан-2-ил}-5-(1-гидроксиэтил)-1H-пиразол-3-карбоксамид (также известный как даролутамид). В некоторых вариантах осуществления антиандроген второго поколения связывается с полипептидом AR на сайте связывания лиганда полипептида AR или вблизи него.



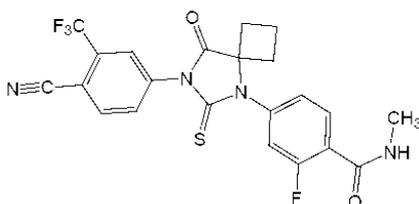
4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид (ARN-509)

4-[7-(6-Циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид (апалутамид).

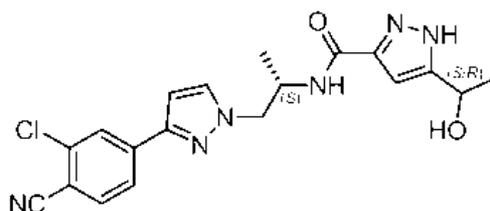


4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-фтор-N-метилбензамид (энзалутамид)

4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-фтор-N-метилбензамид (энзалутамид).



4-[7-(4-циано-3-трифторметилфенил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид (RD162).



N-{(2S)-1-[3-(3-хлор-4-цианофенил)-1H-пиразол-1-ил]пропан-2-ил}-5-(1-гидроксиэтил)-1H-пиразол-3-карбоксамид (даролутамид). В некоторых вариантах осуществления антиандроген, рассматриваемый в способах, описанных в настоящем документе, ингибирует ядерную транслокацию AR, например даролутамид, связывание ДНК с элементами андрогенного ответа и рекрутинг коактиваторов. В некоторых вариантах осуществления антиандроген, рассматриваемый в способах, описанных в настоящем документе, не проявляет агонистической активности в раковых клетках предстательной железы со сверхэкспрессией AR.

Апалутамид представляет собой антиандроген второго поколения, который связывается непосредственно с лиганд-связывающим доменом AR, нарушая ядерную транслокацию, связывание AR с ДНК и модулирование гена-мишени посредством AR, и таким образом ингибирует рост опухоли и стимулирует апоптоз. Апалутамид связывается с AR с более высокой аффинностью, чем бикалутамид, и индуцирует частичную или полную регрессию опухоли в моделях ксенотрансплантата некастрационного гормоночувствительного и бикалутамид-резистентного рака предстательной железы человека (Clegg et al. *Cancer Res.* March 15, 2012 72; 1494). У апалутамида отсутствует частичная агонистическая активность, наблюдаемая для бикалутамида в условиях сверхэкспрессии AR.

Даролутамид, BAY1841788 или ODM-201, представляет собой антагонист AR, который включает два диастереомера - ORM-16497 и ORM-16555. Химическое наименование - N-{(2S)-1-[3-(3-хлор-4-цианофенил)-1H-пиразол-1-ил]пропан-2-ил}-5-(1-гидроксиэтил)-1H-пиразол-3-карбоксамид. Он обладает активностью против известных мутантов AR, которые резистентны к другим антиандрогенам второго поколения. Даролутамид связывается с AR с высокой аффинностью и снижает последующую андроген-индуцированную ядерную транслокацию AR и транскрипцию гена-мишени AR. Matsubara, N., Mukai, H., Hosono, A. et al. *Cancer Chemother Pharmacol* (2017) 80: 1063.

Определенная терминология.

Термины, используемые в настоящем документе, применяются в общепринятом значении, но во избежание сомнений некоторые из определений приводятся в настоящем документе.

При использовании в настоящем документе термин "рак" относится к аномальному росту клеток, которые склонны к неконтролируемой пролиферации, а в некоторых случаях к метастазированию (распространению).

При использовании в настоящем документе термин "рак предстательной железы" относится к гистологически или цитологически подтвержденной аденокарциноме предстательной железы.

Термин "андроген-депривационная терапия (ADT)" относится к снижению уровней андрогена у пациента с раком предстательной железы до уровней тестостерона после кастрации (<50 нг/дл). Такие способы лечения могут включать орхиэктомию или применение агонистов или антагонистов гонадотропин-высвобождающего гормона. Терапия ADT включает хирургическую кастрацию (орхиэктомию) и/или введение человеку агонистов или антагонистов релизинг-фактора лютеинизирующего гормона ("LHRH")/гонадотропин высвобождающего гормона (GnRH). Примеры агониста или антагониста GnRH представляют собой или включают леупролид, бусерелин, наферелин, гистрелин, гозерелин, деслорелин, дегареликс, озареликс, АВТ-620 (элаголикс), ТАК-385 (релуголикс), EP-100, KLN-2109 или трипторелин. В определенных вариантах осуществления примеры агонистов GnRH включают ацетат гозерелина, ацетат гистрелина, ацетат леупролида и пальмоат трипторелина.

Термин "локально-распространенный рак предстательной железы" относится к раку предстательной железы, при котором все активные раковые клетки, вероятнее всего, ограничены предстательной железой и связанными с ней органами или смежными органами (например, семенной пузырь, шейка мочевого пузыря и стенка прямой кишки).

Термин "локализованный рак предстательной железы с высоким риском" относится к локально-распространенному раку предстательной железы, при котором имеется вероятность развития метастазов или рецидива заболевания после первичной терапии для излечения. В некоторых вариантах осуществления высокий риск развития метастазов определяют как время удвоения простатоспецифического антигена (PSADT) <20 месяцев, <19 месяцев, <18 месяцев, <17 месяцев, <16 месяцев, <15 месяцев, <14 месяцев, <13 месяцев, <12 месяцев или <11 месяцев, <10 месяцев, <9 месяцев, <8 месяцев, <7 месяцев, <6 месяцев, <5 месяцев, <4 месяцев, <3 месяцев, <2 месяцев или <1 месяца. В некоторых вариантах осуществления высокий риск развития метастазов определяют как время удвоения простатоспецифического антигена (PSADT) <10 месяцев. В некоторых вариантах осуществления

высокий риск развития метастазов определяют как высокий балл по шкале Глисона или массивную опухоль.

Во избежание сомнений термины "кастрационно-чувствительный рак предстательной железы" и "гормоночувствительный рак предстательной железы" являются эквивалентными и используются взаимозаменяемо.

Термины "кастрационно-чувствительный рак предстательной железы" и "гормоночувствительный рак предстательной железы" относятся к раку, который является чувствительным к андроген-депривационной терапии (ADT) в форме локализованного заболевания, рецидива на биохимическом уровне или в условиях метастазирования.

Термин "метастатический каstrationно-чувствительный рак предстательной железы" и "метастатический гормоночувствительный рак предстательной железы" относится к раку, который распространился (метастазировал) в другие области тела, например кости, лимфатические узлы или другие части тела у мужчины, и который чувствителен к андроген-депривационной терапии (ADT).

Термин "неметастатический каstrationно-чувствительный рак предстательной железы" относится к раку, который не распространился (не метастазировал) у человека мужского пола, и который чувствителен к андроген-депривационной терапии (ADT). В некоторых вариантах осуществления неметастатический каstrationно-резистентный рак предстательной железы оценивают при помощи сканирования костей скелета и сканирований посредством компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ). [0089] При использовании в настоящем документе термин "CRPC" относится к каstrationно-резистентному раку предстательной железы. CRPC представляет собой рак предстательной железы, который продолжает расти несмотря на подавление мужских гормонов, которые стимулируют рост раковых клеток предстательной железы.

Термин "метастатический каstrationно-резистентный рак предстательной железы" относится к каstrationно-резистентному раку предстательной железы, который метастазировал в другие части тела человека.

Метастатический каstrationно-чувствительный рак предстательной железы (CSPC) относится к раку предстательной железы, который по-прежнему реагирует на терапию с подавлением тестостерона.

Термин "NM-CRPC" при использовании в настоящем документе относится к неметастатическому каstrationно-резистентному раку предстательной железы. В некоторых вариантах осуществления NM-CRPC оценивают при помощи сканирования костей скелета и сканирований посредством компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Термин "метастатический каstrationно-резистентный рак предстательной железы, ранее не подвергавшийся химиотерапии" относится к метастатическому каstrationно-резистентному раку предстательной железы, который ранее не лечили химиотерапевтическим средством.

Термин "метастатический каstrationно-резистентный рак предстательной железы после лечения ацетатом абиратерона в комбинации с преднизолоном" относится к метастатическому каstrationно-резистентному раку предстательной железы, который уже лечили ацетатом абиратерона.

Термин "NM-CRPC с высоким риском" относится к вероятности развития метастазов у мужчины с NM-CRPC. В некоторых вариантах осуществления высокий риск развития метастазов определяют как время удвоения простатоспецифического антигена (PSADT) <20 месяцев, <19 месяцев, <18 месяцев, <17 месяцев, <16 месяцев, <15 месяцев, <14 месяцев, <13 месяцев, <12 месяцев или <11 месяцев, <10 месяцев, <9 месяцев, <8 месяцев, <7 месяцев, <6 месяцев, <5 месяцев, <4 месяцев, <3 месяцев, <2 месяцев или <1 месяца. В некоторых вариантах осуществления высокий риск развития метастазов определяют как время удвоения простатоспецифического антигена (PSADT) <10 месяцев. В некоторых вариантах осуществления высокий риск развития метастазов определяют как наличие локально-регионарного рецидива (например, ложе первичной опухоли, шейка мочевого пузыря, область анастомоза, тазовые лимфатические узлы).

Термины "совместное введение" или тому подобное при использовании в настоящем документе включают введение выбранных терапевтических агентов одному пациенту, и подразумевают как включающие схемы лечения, при которых эти агенты вводят одним и тем же способом или разными способами введения или в одно и то же или в разное время.

Термин "фармацевтическая комбинация" при использовании в настоящем документе обозначает препарат, полученный в результате смешивания или комбинирования более одного активного ингредиента, и включает как фиксированные, так и нефиксированные комбинации активных ингредиентов. Термин "фиксированная комбинация" означает, что активные ингредиенты, например апалутамид и совместно вводимый агент, вводят пациенту одновременно в виде одной единицы дозирования или единичной дозированной формы. Термин "нефиксированная комбинация" означает, что активные ингредиенты, например апалутамид и совместно вводимый агент, вводят пациенту в виде отдельных единиц дозирования или отдельных дозированных форм одновременно, параллельно или последовательно без специальных временных ограничений между введениями, причем такое введение обеспечивает безопасные и эффективные уровни двух активных ингредиентов в теле человека мужского пола. Последнее также относится к терапии смесью, например к введению трех или более активных

ингредиентов.

Термин "ФДГТ-ПЭТ" относится к позитронно-эмиссионной томографии с  $^{18}\text{F}$ - $^{16}\text{P}$ -фтор-5 $\alpha$ -дигидротестостероном и представляет собой методику, в которой используют радиоактивный индикатор на основе дигидротестостерона, и которая позволяет проводить визуальную оценку связывания лиганда с андрогеновым рецептором у пациента. Ее можно использовать для оценки фармакодинамики терапии, направленной на андрогеновые рецепторы.

Термин "режим непрерывного ежедневного дозирования" относится к введению конкретного терапевтического агента без каких-либо пропусков приема конкретного терапевтического агента. В некоторых вариантах осуществления режим непрерывного ежедневного дозирования конкретного терапевтического агента включает ежедневное введение конкретного терапевтического агента примерно в одинаковое время каждые сутки.

Термины "лечить" и "лечение" относятся к лечению пациента, страдающего от патологического состояния, и относятся к эффекту, который ослабляет состояние путем уничтожения раковых клеток, а также к эффекту, который приводит к ингибированию прогрессирования состояния и включает уменьшение скорости прогрессирования, прекращение прогрессирования, ослабление состояния и излечение от состояния. Сюда также относится лечение в качестве профилактической меры (т.е. профилактика). Если не указано иное, термины "лечить" и "лечение" относятся к совокупности описанных эффектов, но в других вариантах осуществления такие термины также могут относиться к любому одному из описанных эффектов или исключительно к по меньшей мере одному эффекту.

Термин "выживаемость без метастазов" или "MFS" относится к проценту субъектов, принимающих участие в исследовании, которые выжили без распространения рака в течение определенного периода времени или до наступления смерти. MFS обычно представляют как время от начала включения в исследование, рандомизации или лечения в исследовании. MFS представляют для отдельного пациента или исследуемой популяции. В контексте лечения CRPC антиандрогеном увеличение выживаемости без метастазов представляет собой дополнительное время, в течение которого не наблюдают распространившегося рака или летального исхода в зависимости от того, какое событие произойдет раньше, по сравнению с лечением плацебо. В некоторых вариантах осуществления увеличение выживаемости без метастазов составляет около 1 месяца, около 2 месяцев, около 3 месяцев, около 4 месяцев, около 5 месяцев, около 6 месяцев, около 7 месяцев, около 8 месяцев, около 10 месяцев, около 11 месяцев, около 12 месяцев, около 13 месяцев, около 14 месяцев, около 15 месяцев, около 16 месяцев, около 17 месяцев, около 18 месяцев, около 19 месяцев, около 20 месяцев или более 20 месяцев. В некоторых вариантах осуществления введение безопасного и эффективного количества антиандрогена обеспечивает повышение выживаемости без метастазов у человека мужского пола, причем необязательно повышение выживаемости без метастазов оценивают по отношению к средней частоте выживаемости в группе людей мужского пола с неметастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы, при этом указанную группу пациентов лечили плацебо. В некоторых вариантах осуществления выживаемость без метастазов относится к периоду времени от рандомизации до момента появления первых признаков подтвержденных BICR метастазов в кости или мягкие ткани или до момента смерти, в зависимости от того, что произойдет раньше.

Термин "время до появления метастазов" представляет собой период времени от рандомизации до момента сканирования, демонстрирующего первые признаки подтвержденных BICR обнаруживаемых рентгенологическими способами метастазов в кости или мягкие ткани. В некоторых вариантах осуществления введение безопасного и эффективного количества антиандрогена обеспечивает улучшенную противоопухолевую активность, измеренную по времени до появления метастазов (ТТМ).

Термин "выживаемость без прогрессирования по рентгенографическим данным" отражает время от рандомизации до первых документальных подтверждений по результатам диагностической визуализации о прогрессировании заболевания или летальном исходе, в зависимости от того, что происходило раньше. Считается, что у субъекта наблюдается прогрессирующее заболевание по рентгенографическим данным, если у субъекта отмечается либо прогрессирование поражений мягких тканей по результатам компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии, либо новое поражение при сканировании костной ткани.

Термин "выживаемость без прогрессирования" основан на RECIST v1.1 и определяется следующим образом: У субъектов с по меньшей мере одним измеряемым очагом поражения прогрессирующее заболевание определяется как увеличение суммы диаметров целевых поражений на по меньшей мере 20% с принятием в качестве эталона наименьшей суммы в исследовании (с включением суммы на исходном уровне, если она представляет собой наименьшее значение в исследовании). В дополнение к относительному увеличению на 20% сумма должна также отражать абсолютное увеличение на по меньшей мере 5 мм. Более того, появление одного или более новых очагов поражения также считается прогрессированием. У субъектов с только не поддающимся измерению заболеванием, наблюдаемым на КТ- или МРТ-сканах, прогрессированием считалось однозначное прогрессирование (представляющее собой общее изменение стадии заболевания) или появление одного или более новых очагов поражения. В отношении новых очагов поражения костной ткани, обнаруженных при сканировании костей скелета,

для подтверждения прогрессирования необходимо было выполнить визуализацию другим способом (например, КТ или МРТ). В некоторых вариантах осуществления введение безопасного и эффективного количества антиандрогена обеспечивает улучшенную противоопухолевую активность, измеренную по частоте выживаемости без прогрессирования.

Термин "выживаемость при раке предстательной железы" определяется как время от рандомизации до момента смерти, если она приписывается раку предстательной железы.

Термин "PFS2" означает время от начальной рандомизации в исследовании до 2-го прогрессирования заболевания или смерти от любой причины.

Термин "время до прогрессирования симптомов" определяется как время от рандомизации до внесения в индивидуальную регистрационную карту (ИПК) любого из следующего (в зависимости от того, что произойдет раньше): (1) появление связанного со скелетом события (SRE): патологический перелом, компрессия спинного мозга или необходимость в хирургическом вмешательстве или радиационной терапии кости; (2) прогрессирование по боли или усиление связанных с заболеванием симптомов, требующих начинать новую системную противораковую терапию; или (3) развитие клинически значимых симптомов вследствие локально-регионарного прогрессирования опухоли, требующего хирургического вмешательства или радиационной терапии. В некоторых вариантах осуществления введение безопасного и эффективного количества антиандрогена обеспечивает улучшенную противоопухолевую активность, измеренную по времени до прогрессирования симптомов.

Термин "время до прогрессирования по боли" определяется как время от рандомизации до прогрессирования по боли (среднее увеличение на 2 пункта по сравнению с исходным уровнем в Кратком опроснике оценки выраженности болевого синдрома - сокращенная форма [BPI-SF] наибольшей интенсивности боли, наблюдаемой при двух последовательных оценках, разнесенных на  $\geq 3$  недели, при этом средний показатель наиболее сильной боли  $>4$  у пациентов, которым не снижали дозу опиоидов или начало постоянного приема опиоидов, в зависимости от того, что происходит раньше). Наиболее сильная боль по BPI-SF (позиция 3) используется для определения времени до конечного показателя прогрессирования по боли. Оценки находятся в диапазоне от 0 до 10, причем более низкие оценки соответствуют более низким уровням интенсивности боли; минимально значимым различием было изменение на 2.

Термин "время до связанного со скелетом события (SRE)" определяется как время от даты рандомизации до даты первого наблюдения SRE (симптоматический патологический перелом, компрессия спинного мозга, лучевая терапия кости или хирургия кости).

Термин "время до постоянного применения опиоидов" определяется как время от даты рандомизации до первой даты подтвержденного постоянного применения опиоидов. Постоянное применение опиоидов определяли как введение опиоидных анальгетиков в течение  $\geq 3$  недель для пероральных составов или  $\geq 7$  дней для составов, не предназначенных для перорального введения. Для пациентов, которые уже получали опиоиды на момент регистрации в исследовании, постоянное применение опиоидов определяли как увеличение общей суточной дозы опиоидных анальгетиков на  $\geq 30\%$  в течение  $\geq 3$  недель для пероральных составов или  $\geq 7$  дней для составов, не предназначенных для перорального введения. Введение по мере необходимости (например, без фиксированной или предусмотренной схемой дозы) опиоидных анальгетиков или продолжительного применения опиоидов для других форм лечения помимо рака предстательной железы пациента, не требовало прекращения исследуемого лечения.

Термин "время до прогрессирования местных симптомов" определяется как время от даты рандомизации до даты прогрессирования местных симптомов, в зависимости от того, что произойдет раньше. Примеры прогрессирования местных симптомов включают, без ограничений, обструкцию уретры или обструкцию выхода мочевого пузыря.

Термин "время до усугубления степени ECOG PS" определяется как время от даты рандомизации до первой даты усугубления степени ECOG PS (определяется как усугубление степени ECOG PS на по меньшей мере 1 пункт).

Термин "общая выживаемость" определяется как время от рандомизации до момента смерти по любой причине. Данные о выживаемости для субъектов, которые были живы на момент анализа, должны были цензурировать по последней известной дате, когда субъекты были живы. Кроме того, для субъектов, о которых отсутствовала информация о выживаемости после начала исследования, данные должны были цензурировать по дате рандомизации; для субъектов, не явившихся для последующего наблюдения или отозвавших свое согласие, данные цензурят по последней известной дате, когда субъекты были живы. В некоторых вариантах осуществления введение безопасного и эффективного количества антиандрогена обеспечивает улучшенную противоопухолевую активность, измеренную по общей выживаемости.

Термин "время до цитотоксической химиотерапии" определяется как время от рандомизации до документирования новой цитотоксической химиотерапии.

Термин "выживаемость без прогрессирования с первой последующей терапией (PFS2)"

определяется как период времени от рандомизации до оценки исследователем прогрессирования заболевания (PSA, рентгенографическая оценка, симптоматическая оценка или любая их комбинация) в течение первой последующей противораковой терапии или до смерти (по любой причине) перед началом второй последующей противораковой терапии, в зависимости от того, что произойдет раньше.

Термин "время до прогрессирования PSA" определяется как время от даты рандомизации до даты прогрессирования PSA на основании критериев рабочей группы 2 по раку предстательной железы. Scher HI, et al. J Clin Oncol 2008;26:1148-1159.

Термин "время до второй выживаемости без прогрессирования" определяется как время от даты рандомизации до первого проявления определяемого исследователем прогрессирования заболевания (прогрессирование PSA, прогрессирование по диагностической визуализации или клиническое прогрессирование), в то время как пациент получал первую последующую терапию рака предстательной железы, или до смерти по любой причине, в зависимости от того, что произойдет раньше.

Данные о прогрессировании для субъектов, не имеющих документально подтвержденного прогрессирования после последующей терапии, цензируются по последней дате, в которую отсутствовало прогрессирование, или дате смерти. В некоторых вариантах осуществления введение безопасного и эффективного количества антиандрогена обеспечивает улучшенную противоопухолевую активность, измеренную по частоте выживаемости без прогрессирования с первой последующей терапией.

Ответ простатоспецифического антигена и время до прогрессирования PSA оценивают на момент первичного анализа MFS в соответствии с критериями рабочей группы по раку предстательной железы (PCWG2). Время до прогрессирования PSA рассчитывают как время от рандомизации до момента достижения соответствия критериям прогрессирования PSA в соответствии с PCWG2.

Термин "плацебо" при использовании в настоящем документе означает введение фармацевтической композиции, в которую не включен антиандроген второго поколения. В контексте лечения метастатического кастрационно-чувствительного рака предстательной железы людям мужского пола, которым вводят антиандроген или плацебо, необходимо продолжать поддерживать кастрационные уровни тестостерона либо путем совместного введения агониста/антагониста GnRH, либо путем орхиэктомии.

Термин "преимущество в отношении выживаемости" при использовании в настоящем документе означает увеличение выживаемости пациента с момента рандомизации в исследовании вводимого лекарственного препарата до наступления смерти. В некоторых вариантах осуществления преимущество в отношении выживаемости составляет около 1, около 2, около 3, около 4, около 5, около 6, около 7, около 8, около 9, около 10, около 15, около 20, около 25, около 30, около 35, около 40, около 45, около 50, около 55, около 60, около 80, около 100 месяцев или более 100 месяцев.

Термин "приостановка развития симптомов, связанных с прогрессированием заболевания", используемый в настоящем документе, означает увеличение времени развития таких симптомов, как боль, закупорка мочевых путей, и улучшение качества жизни с момента рандомизации в исследовании вводимого лекарственного препарата.

Термин "рандомизация" по отношению к клиническому исследованию относится к моменту, когда пациента признают подходящим для участия в клиническом исследовании и распределяют в группу лечения.

Термины "набор" и "готовое изделие" используют как синонимы.

Термины "субъект" и "пациент" и "человек" используют взаимозаменяемо.

Способы введения и фармацевтические композиции.

Терапевтические агенты, описанные в настоящем документе, вводят любым приемлемым способом или в любом приемлемом составе. Приемлемые способы введения терапевтических агентов включают, без ограничений, пероральный и парентеральный (например, внутривенный, подкожный, внутримышечный). Все составы находятся в дозируемых формах, приемлемых для введения человеку. Сводную информацию о фармацевтических композициях можно найти, например, в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; и Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999), включенных в настоящий документ путем ссылки на такое описание.

В исследованиях с изучением безопасности также выявляют и идентифицируют любые потенциальные нежелательные эффекты, которые могут быть вызваны воздействием лекарственного препарата. Эффективность часто измеряют путем определения того, обеспечивает ли активный фармацевтический ингредиент лечебный эффект по сравнению с плацебо или иным воздействием при проверке в соответствующей ситуации, такой как клиническое исследование с жестким контролем.

Если не указано иное, используемые в настоящем документе термины "эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество" относятся к количеству вводимого антиандрогена, которое лечит основное заболевание или состояние, включая остановку или замедление

прогрессирования заболевания или состояния.

При использовании в настоящем документе термин "приемлемый" применительно к составу, композиции или ингредиенту означает, что полезное влияние такого состава, композиции или ингредиента на общее состояние здоровья человека мужского пола, получающего лечение, существенно перевешивает его вредное влияние в максимально возможной мере.

В некоторых вариантах осуществления антиандроген представляет собой твердую дозированную форму для перорального введения. В некоторых вариантах осуществления антиандроген составлен в виде дозированной формы для перорального введения, единичной дозированной формы для перорального введения или твердой дозированной формы (например, капсула, таблетка или пилюля). В некоторых вариантах осуществления, например, антиандроген составлен в виде таблетки. В некоторых вариантах осуществления антиандроген представляет собой 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид. В некоторых вариантах осуществления антиандроген представляет собой 4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-фтор-N-метилбензамид. В некоторых вариантах осуществления антиандроген представляет собой 4-[7-[4-циано-3-(трифторметил)фенил]-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид. В некоторых вариантах осуществления антиандроген представляет собой N-{(2S)-1-[3-(3-хлор-4-цианофенил)-1H-пиразол-1-ил]пропан-2-ил}-5-(1-гидроксиэтил)-1H-пиразол-3-карбоксамид. Составы могут также содержать два или более из этих материалов в комбинациях. Твердые дозированные формы для перорального введения, содержащие антиандроген, могут быть обеспечены в виде мягких желатиновых капсул, как описано в заявках WO2014113260 и CN104857157, каждая из которых включена в настоящий документ путем ссылки, или в виде таблеток, как описано в заявках WO2016090098, WO2016090101, WO2016090105 и WO2014043208, каждая из которых включена в настоящий документ путем ссылки. Методики, приемлемые для получения твердых дозированных форм для перорального введения настоящего изобретения, описаны в Remington's Pharmaceutical Sciences, 18-е издание, под редакцией AR. Gennaro, 1990, глава 89, и в Remington - Science and Practice of Pharmacy, 21-е издание, 2005 г., глава 45.

В определенных вариантах осуществления антиандроген присутствует в твердой единичной дозированной форме и в твердой единичной дозированной форме, приемлемой для перорального введения. Единичная дозированная форма может содержать около 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220 или 240 мг антиандрогена на единичную дозированную форму или то или иное количество в диапазоне, ограниченном двумя из этих значений.

Для получения фармацевтических композиций настоящего изобретения активный фармацевтический ингредиент тщательно смешивают с фармацевтическим носителем в соответствии со стандартными фармацевтическими методиками получения смесей, и этот носитель может иметь множество различных форм в зависимости от формы препарата, требуемой для способа введения (например, перорального или парентерального). Приемлемые фармацевтически приемлемые носители хорошо известны в данной области. Описания некоторых из этих фармацевтически приемлемых носителей можно найти в The Handbook of Pharmaceutical Excipients, опубликованной Американской фармацевтической ассоциацией и Фармацевтическим обществом Великобритании.

В твердых составах для перорального введения, таких как, например, сухие порошки для разведения или ингаляции, гранулы, капсулы, капли, желатиновые капсулы, пилюли и таблетки (каждый из которых включает составы с немедленным высвобождением, отсроченным высвобождением и замедленным высвобождением), приемлемые носители и добавки включают, без ограничений, разбавители, гранулирующие агенты, смазывающие агенты, связующие вещества, скользящие вещества, вещества для улучшения распадаемости и т.п. Благодаря легкому введению таблетки и капсулы представляют собой пероральную дозированную стандартную форму, обладающую наибольшими преимуществами, и в этом случае в них, очевидно, используют твердые фармацевтические носители. При необходимости таблетки могут быть покрыты сахарной оболочкой, желатином, пленочной оболочкой или кишечнорастворимой оболочкой с помощью стандартных методик.

Предпочтительно данные композиции находятся в единичных дозированных формах, таких как таблетки, пилюли, капсулы, сухие порошки для разведения или ингаляции, гранулы, пастилки, стерильные растворы или суспензии, дозируемый аэрозоль или жидкие спреи, капли или суппозитории для перорального, интраназального, сублингвального, интраокулярного, трансдермального, ректального, вагинального введения и введения посредством ингаляции или инсуффляции сухого порошка.

Эти составы получают с помощью традиционных методик приготовления составов. Для получения твердых фармацевтических композиций, таких как таблетки, главное активное действующее вещество смешивают с фармацевтическим носителем, например с традиционными компонентами для таблетирования, такими как разбавители, связующие вещества, адгезивы, разрыхлители, смазывающие вещества, антиадгезионные вещества и регуляторы сыпучести. Приемлемые разбавители включают, без ограничений, крахмал (т.е. кукурузный, пшеничный или картофельный крахмал, который может быть гидролизован), лактозу (гранулированную, высушенную или распыленную или безводную), сахарозу, разбавители на основе сахарозы (кондитерский сахар; сахарозу плюс около 7-10 мас.% инвертного

сахара; сахарозу плюс около 3 мас.% модифицированных декстринов; сахарозу плюс инвертный сахар, около 4 мас.% инвертного сахара, около 0,1-0,2 мас.% кукурузного крахмала и стеарата магния), декстрозу, инозит, маннит, сорбит, микрокристаллическую целлюлозу (например, микрокристаллическую целлюлозу AVICEL производства FMC Corp.), фосфат дикальция, сульфата кальция дигидрат, лактата кальция тригидрат и т.п. Приемлемые связующие вещества и адгезивы включают, без ограничений, гуммиарабик, гуаровую камедь, трагакантовую камедь, сахарозу, желатин, глюкозу, крахмал и производные целлюлозы (например, метилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу натрия, этилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу и т.п.), диспергируемые или растворимые в воде связующие вещества (например, альгиновую кислоту и ее соли, алюмосиликат магния, гидроксипропилцеллюлозу [например, TYLOSE производства Hoechst Celanese], полиэтиленгликоль, полисахаридные кислоты, бентониты, поливинилпирролидон, полиметакрилаты и предварительно желатинизированный крахмал) и т.п. Приемлемые разрыхлители включают, без ограничений, крахмалы (кукурузный, картофельный и т.п.), крахмалгликоляты натрия, предварительно желатинизированные крахмалы, глины (алюмосиликат магния), производные целлюлозы (такие как поперечносшитая карбоксиметилцеллюлоза натрия и микрокристаллическая целлюлоза), альгинаты, предварительно желатинизированные крахмалы (например, кукурузный крахмал и т.п.), камеди (например, агаровую, гуаровую, камедь плодов рожкового дерева, карайи, пектиновую и трагакантовую камедь), поперечносшитый поливинилпирролидон и т.п. Приемлемые смазывающие и антиадгезионные вещества включают, без ограничений, стеараты (магния, кальция и натрия), стеариновую кислоту, тальк, воски, стеариновый жир (stearowet), борную кислоту, хлорид натрия, DL-лейцин, карбовакс 4000, карбовакс 6000, олеат натрия, бензоат натрия, ацетат натрия, лаурилсульфат натрия, лаурилсульфат магния и т.п. Приемлемые регуляторы сыпучести включают, без ограничений, тальк, кукурузный крахмал, кремнезем (т.е. кремнезем CAB-O-SIL производства Cabot, кремнезем SYLOID производства W.R. Grace/Davison и кремнезем AEROSIL производства Degussa) и т.п. Для улучшения вкусовых качеств дозированной формы для перорального введения в жевательные твердые дозированные формы можно добавлять подсластители и ароматизаторы. Кроме того, в твердые дозированные формы можно добавлять красители или наносить на них покрытия для упрощения идентификации лекарственного препарата или в эстетических целях. Данные носители используют в смеси с активным фармацевтическим компонентом для точного обеспечения соответствующей дозы активного фармацевтического компонента и профиля высвобождения лекарственного средства.

Аспект изобретения представляет собой твердую дисперсию, содержащую антиандроген. Существуют различные методики получения твердых дисперсий изобретения, включая экструзию расплава (например, экструзию горячего расплава), распылительную сушку и выпаривание раствора, в частности экструзию горячего расплава и распылительную сушку, причем распылительная сушка является предпочтительной. Аспект изобретения представляет собой частицу, состоящую из твердой дисперсии, описанной в настоящем документе. В аспекте изобретения частицы, описанные в настоящем документе, можно получать, в частности их получают посредством распылительной сушки смеси, содержащей антиандроген по существу, и в частности ARN-509 и HPMCAS, в приемлемом растворителе. В аспекте частицы можно получать, в частности получают, посредством экструзии расплава.

HPMCAS, или сукцинат ацетата гидроксипропилметилцеллюлозы, или сукцинат ацетата гипромеллозы (CAS № 71138-97-1), представляет собой смесь сложных эфиров уксусной кислоты и моноантарной кислоты с гидроксипропилметилцеллюлозой (название по номенклатуре ИЮПАК: целлюлоза, 2-гидроксипропилметиловый эфир, ацетат, бутандиоат водорода). Доступны различные марки, которые различают на основании степени/соотношения замещения (содержания ацетила, содержания сукциноила) и размера частиц (микронизированного и гранулированного). В аспекте изобретения HPMCAS в дисперсии с ARN-509 представляет собой HPMCAS LG (гранулированный) или HPMCAS LF (микронизированный) (компания Shin-Etsu Chemical Co., Ltd), в частности HPMCAS LG.

Связующие вещества, приемлемые для применения в фармацевтических композициях, предложенных в настоящем документе, включают, без ограничений, крахмалы, целлюлозу и ее производные (например, этилцеллюлозу, ацетат целлюлозы, карбоксиметилцеллюлозу кальция, карбоксиметилцеллюлозу натрия, метилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу), поливинил-1-пирролидон и их смеси.

Примеры наполнителей, приемлемых для применения в фармацевтических композициях, предложенных в настоящем документе, включают, без ограничений, микрокристаллическую целлюлозу, порошковую целлюлозу, маннит, лактозу, фосфат кальция, крахмал, предварительно желатинизированный крахмал и их смеси.

Связующее вещество или наполнитель в фармацевтических композициях, как правило, присутствует в количестве от около 50 до около 99 мас.% фармацевтической композиции или дозированной формы.

Разрыхлители можно использовать в композициях для получения таблеток, которые распадаются при воздействии водной среды. Таблетки, которые содержат слишком много разрыхлителя, могут разлагаться при хранении, в то время как таблетки, которые содержат слишком мало разрыхлителя, могут не распадаться с желаемой скоростью или в желаемых условиях. Таким образом, для образования

твердых лекарственных форм для перорального введения следует использовать достаточное количество разрыхлителя, которое не является ни слишком большим, ни слишком малым и, следовательно, не оказывает негативного влияния на высвобождение активных ингредиентов. Используемое количество разрыхлителя зависит от типа состава и хорошо известно специалистам в данной области. Типичные фармацевтические композиции содержат от около 0,5 до около 15 мас.% разрыхлителя, в частности от около 1 до около 5 мас.% разрыхлителя. Разрыхлители, которые можно использовать в фармацевтических композициях, обеспеченных в настоящем документе, включают, без ограничений, кроскармеллозу натрия, кросповидон, крахмалгликолят натрия, картофельный или тапиоковый крахмал, предварительно желатинизированный крахмал, другие крахмалы, другие целлюлозы, камеди и их смеси.

Смазывающие вещества, которые можно использовать в фармацевтических композициях, обеспеченных в настоящем документе, включают, без ограничений, стеарат кальция, стеарат магния, минеральное масло, легкое минеральное масло, глицерин, сорбит, полиэтиленгликоль, другие гликоли, стеариновую кислоту, лаурилсульфат натрия, стеарилфумарат натрия, тальк, гидрогенизированное растительное масло (например, арахисовое масло, хлопковое масло, подсолнечное масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло), стеарат цинка, этилолеат, этиллауреат, агар и их смеси. Смазывающие вещества, как правило, используют в количестве менее около 1 мас.% фармацевтических композиций или дозированных форм, в которые они включены.

Составы в виде прессованных таблеток могут необязательно быть покрыты пленкой для обеспечения окраски, защиты от света и/или маскировки вкуса. Таблетки могут также быть покрыты оболочкой так, чтобы модулировать начало и/или скорость высвобождения в желудочно-кишечном тракте с оптимизацией или максимизацией биологического воздействия АФИ на пациента.

Такие составы, как твердые капсулы, можно формировать путем заполнения смесью или гранулятом апалутамида или энзалутамида оболочек, состоящих, например, из желатина или гипромеллозы.

Можно формировать такие составы, как мягкие желатиновые капсулы.

Фармацевтические композиции, предназначенные для перорального введения, могут быть получены из твердых дисперсных составов и смешанных материалов, описанных выше, в соответствии со способами, описанными в настоящем документе, и другими известными в данной области способами получения фармацевтических композиций. Такие композиции могут дополнительно содержать один или более агентов, выбранных из группы, состоящей из подсластителей, ароматизаторов, красителей и консервантов, чтобы обеспечивать фармацевтически качественные и приятные на вкус препараты.

Таблетки могут содержать активный ингредиент в смеси с нетоксичными фармацевтически приемлемыми эксципиентами, подходящими для изготовления таблеток. Такие эксципиенты могут представлять собой, например, инертные разбавители, гранулирующие и улучшающие распадаемость агенты, связывающие агенты, скользящие вещества, смазывающие агенты и антиоксиданты, например пропиленгликоль, бутилированный гидроксианизол и бутилированный гидрокситолуол. Таблетки могут не иметь покрытия, или могут быть покрыты пленочной оболочкой для изменения их внешнего вида, или могут быть покрыты функциональной оболочкой для замедления распада и всасывания в желудочно-кишечном тракте, и таким образом обеспечивают устойчивое действие в течение более длительного периода времени.

Композиции для перорального применения могут также быть представлены в виде капсул (например, твердых желатиновых), в которых активный ингредиент смешан с инертным твердым разбавителем, например карбонатом кальция, фосфатом кальция или крахмалом, или в виде мягких желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с жидкостями или полужидкими веществами, например арахисовым маслом, парафиновым маслом, фракционированными глицеридами, поверхностно-активными веществами или оливковым маслом. Водные суспензии содержат активные вещества в смеси с эксципиентами, приемлемыми для получения водных суспензий. Диспергируемые порошки и гранулы, приемлемые для получения водной суспензии путем добавления воды, обеспечивают активный ингредиент в смеси с диспергирующим или смачивающим агентом, суспендирующим агентом и одним или более консервантами. В определенных вариантах осуществления изобретения фармацевтические композиции изобретения включают систему разбавителя, разрыхлитель, соль, смазывающее вещество, скользящее вещество и пленочную оболочку в концентрациях от около 3 мас.% до около 58 мас.%, от около 4 мас.% до около 20 мас.%, от около 4 мас.% до около 20 мас.%, от около 0,5 мас.% до около 4 мас.%, от около 0 мас.% до около 2 мас.% и от около 1 мас.% до около 5 мас.% соответственно или от около 18 мас.% до около 40 мас.%, от около 7 мас.% до около 15 мас.%, от около 7 мас.% до около 18 мас.%, от около 1,0 мас.% до около 3,0 мас.%, от около 0,1 мас.% до около 1,0 мас.% и от около 2,0 мас.% до около 4,0 мас.% соответственно. В определенных вариантах осуществления твердые дисперсные составы смешивают с разбавителем, одним или более улучшающими распадаемость агентами, смазывающими веществами и скользящими веществами. Пример смешанной композиции или дозированной формы для перорального введения включает маннит, микрокристаллическую целлюлозу, кроскармеллозу натрия, хлорид натрия, коллоидный диоксид кремния, стеарилфумарат натрия и стеарат магния.

Разрыхлитель может присутствовать в концентрации от около 4 мас.% до около 20 мас.% или от около 7 мас.% до около 15 мас.%. Кроме того, может присутствовать соль, которая может представлять собой хлорид натрия, хлорид калия или их комбинацию. Комбинация солей и разрыхлителя присутствует в концентрации от около 5 мас.% до около 35 мас.% конечной фармацевтической композиции.

В определенных вариантах осуществления неактивные ингредиенты ядра таблетки представляют собой: коллоидный безводный диоксид кремния, кроскармеллозу натрия, гидроксипропилметилцеллюлозы ацетата сукцинат, стеарат магния, микрокристаллическую целлюлозу и силицированную микрокристаллическую целлюлозу. В других вариантах осуществления таблетки обрабатывают путем нанесения пленочного покрытия, состоящего из следующих эксципиентов: оксид железа черный, оксид железа желтый, полиэтиленгликоль, поливиниловый спирт, тальк и диоксид титана.

В других вариантах осуществления единичная дозированная форма фармацевтической композиции содержит около 60 мг апалутамида или состоит из или по существу состоит из него. В некоторых вариантах осуществления человеку вводят множество доз единичной дозированной формы фармацевтической композиции, содержащей, состоящей из или по существу состоящей из около 60 мг апалутамида, например 4 множественных или единичных дозированных формы. Общая суточная доза апалутамида может составлять около 240 мг в сутки.

В некоторых вариантах осуществления единичная дозированная форма фармацевтической композиции содержит, состоит из или по существу состоит из около 40 мг энзалутамида. В некоторых вариантах осуществления человеку вводят множество доз единичной дозированной формы фармацевтической композиции, содержащей, состоящей из или по существу состоящей из около 40 мг энзалутамида, например 4 множественных или единичных дозированных формы. Общая суточная доза энзалутамида может составлять около 160 мг в сутки.

В дополнительных других вариантах осуществления единичная дозированная форма фармацевтической композиции содержит, состоит из или по существу состоит из около 300 мг даролутамида. В некоторых вариантах осуществления человеку вводят множество доз единичной дозированной формы фармацевтической композиции, содержащей, состоящей из или по существу состоящей из около 300 мг даролутамида, например 2 множественных или единичных дозированных формы. Общая суточная доза даролутамида может составлять около 600 мг два раза в день. Общая суточная доза даролутамида может составлять около 1200 мг в сутки.

Все составы для перорального введения находятся в дозированных формах, приемлемых для такого введения.

Способы дозирования и схемы лечения.

В одном аспекте в настоящем документе описаны способы лечения метастатического кастрационно-чувствительного рака предстательной железы у человека мужского пола, включающие, предусматривающие или по существу предусматривающие введение терапевтически эффективного количества антиандрогена человеку мужского пола с метастатическим кастрационно-чувствительным раком предстательной железы, причем антиандроген представляет собой по меньшей мере один из следующих: 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид, 4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-фтор-N-метилбензамид, 4-[7-[4-циано-3-(трифторметил)фенил]-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид или N-{(2S)-1-[3-(3-хлор-4-цианофенил)-1H-пиразол-1-ил]пропан-2-ил}-5-(1-гидроксиэтил)-1H-пиразол-3-карбоксамид. В приведенном ниже описании "способы лечения метастатического кастрационно-чувствительного рака предстательной железы" могут в альтернативном варианте осуществления называться "способами лечения человека мужского пола, страдающего метастатическим кастрационно-чувствительным раком предстательной железы". Для краткости каждая возможная альтернатива не анализируется, но каждая из них рассматривается отдельно, как если бы она была полностью описана.

В настоящем документе также описаны способы лечения метастатического кастрационно-чувствительного рака предстательной железы, предусматривающие или по существу предусматривающие терапевтически эффективного количества антиандрогена человеку мужского пола с метастатическим кастрационно-чувствительным раком предстательной железы, причем антиандроген представляет собой одно или более из следующих: 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид, 4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-фтор-N-метилбензамид, 4-[7-[4-циано-3-(трифторметил)фенил]-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид или N-{(2S)-1-[3-(3-хлор-4-цианофенил)-1H-пиразол-1-ил]пропан-2-ил}-5-(1-гидроксиэтил)-1H-пиразол-3-карбоксамид.

В другом аспекте, описанном в настоящем документе, введение антиандрогена обеспечивает повышение общей выживаемости человека мужского пола относительно общей выживаемости в сравнительной группе людей мужского пола с метастатическим кастрационно-чувствительным раком предстательной железы, причем указанной сравнительной группе вводили плацебо в комбинации с

андроген-депривационной терапией, при этом указанное плацебо вводили до или во время введения антиандрогена. В других вариантах осуществления сравнительная группа не получала никакого лечения. В другом аспекте, описанном в настоящем документе, введение антиандрогена обеспечивает повышение общей выживаемости человека мужского пола относительно общей выживаемости в сравнительной группе людей мужского пола с метастатическим кастрационно-чувствительным раком предстательной железы, причем указанной сравнительной группе проводили андроген-депривационную терапию. В определенных вариантах осуществления введение антиандрогена обеспечивает повышение общей выживаемости человека мужского пола относительно общей выживаемости в сравнительной группе людей мужского пола с метастатическим кастрационно-чувствительным раком предстательной железы, причем указанная сравнительная группа не получала никакого лечения. В определенных вариантах осуществления введение антиандрогена обеспечивает повышение общей выживаемости человека мужского пола относительно общей выживаемости в сравнительной группе людей мужского пола с метастатическим кастрационно-чувствительным раком предстательной железы, причем указанной сравнительной группе ввели антиандроген первого поколения в сочетании с андроген-депривационной терапией или без нее. В некоторых вариантах осуществления группа, которой вводят антиандроген, и сравнительная группа ранее получали лечение в соответствии с такой же или сходной предшествующей схемой лечения.

В дополнительных вариантах осуществления введение антиандрогена обеспечивает увеличение выживаемости без прогрессирования у человека мужского пола относительно выживаемости без прогрессирования в сравнительной группе людей мужского пола с метастатическим кастрационно-чувствительным раком предстательной железы, причем указанной сравнительной группе вводили плацебо в комбинации с андроген-депривационной терапией. В другом аспекте, описанном в настоящем документе, введение антиандрогена обеспечивает увеличение выживаемости без прогрессирования человека мужского пола относительно выживаемости без прогрессирования в сравнительной группе людей мужского пола с метастатическим кастрационно-чувствительным раком предстательной железы, причем указанной сравнительной группе ранее проводили андроген-депривационную терапию. В определенных вариантах осуществления введение антиандрогена обеспечивает увеличение выживаемости без прогрессирования человека мужского пола относительно выживаемости без прогрессирования в сравнительной группе людей мужского пола с метастатическим кастрационно-чувствительным раком предстательной железы, причем указанная сравнительная группа ранее не получала никакого лечения. В определенных вариантах осуществления введение антиандрогена обеспечивает увеличение выживаемости без прогрессирования человека мужского пола относительно выживаемости без прогрессирования в сравнительной группе людей мужского пола с метастатическим кастрационно-чувствительным раком предстательной железы, причем указанной сравнительной группе ранее вводили антиандроген первого поколения в сочетании с андроген-депривационной терапией или без нее. Опять же, в предпочтительных вариантах осуществления группе, которой вводят антиандроген, и сравнительной группе ранее проводили лечение в соответствии с такой же или сходной предшествующей схемой лечения.

В одном аспекте в настоящем документе описаны способы лечения метастатического кастрационно-чувствительного рака предстательной железы, включающие, предусматривающие или по существу предусматривающие введение терапевтически эффективного количества антиандрогена человеку мужского пола с метастатическим кастрационно-чувствительным раком предстательной железы, причем такой антиандроген вводят перорально. В некоторых вариантах осуществления антиандроген вводят ежедневно. В некоторых вариантах осуществления антиандроген вводят два раза в сутки. В некоторых вариантах осуществления антиандроген вводят три раза в сутки. В некоторых вариантах осуществления антиандроген вводят четыре раза в сутки. В некоторых вариантах осуществления антиандроген вводят через день. В некоторых вариантах осуществления антиандроген вводят один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления антиандроген вводят два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления антиандроген вводят через неделю. В некоторых вариантах осуществления антиандроген вводят перорально в режиме непрерывного ежедневного введения дозы.

В одном варианте осуществления желательную дозу удобно представлять в виде однократной дозы или разделенных доз, вводимых одновременно (или в течение короткого периода времени) или через соответствующие интервалы, например в виде двух, трех, четырех или более частей дозы в сутки. В некоторых вариантах осуществления антиандроген для удобства представлен в виде разделенных доз, которые вводят одновременно (или в течение короткого периода времени) один раз в день. В некоторых вариантах осуществления антиандроген для удобства представлен в виде разделенных доз, которые вводят в равных долях два раза в день. В некоторых вариантах осуществления антиандроген для удобства представлен в виде разделенных доз, которые вводят в равных долях три раза в день. В некоторых вариантах осуществления антиандроген для удобства представлен в виде разделенных доз, которые вводят в равных долях четыре раза в сутки.

В определенных вариантах осуществления требуемую дозу можно доставлять в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6,

7, 8, 9 или 10 дробных единичных доз в течение дня так, что общее количество антиандрогенов, доставляемых дробными единичными дозами в течение дня, обеспечивает суммарные суточные дозы.

В дополнительных вариантах осуществления 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид вводят человеку мужского пола ежедневно. В дополнительных вариантах осуществления 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид перорально вводят человеку мужского пола. В некоторых вариантах осуществления 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид перорально вводят человеку мужского пола в режиме непрерывного ежедневного дозирования.

В дополнительных вариантах осуществления 4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолин-1-ил)-2-фтор-N-метилбензамид вводят человеку мужского пола ежедневно. В других дополнительных вариантах осуществления 4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолин-1-ил)-2-фтор-N-метилбензамид перорально вводят человеку мужского пола. В некоторых вариантах осуществления 4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолин-1-ил)-2-фтор-N-метилбензамид перорально вводят человеку мужского пола по непрерывной схеме ежедневного дозирования.

В дополнительных вариантах осуществления 4-[7-[4-циано-3-(трифторметил)фенил]-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид вводят человеку мужского пола ежедневно. В других дополнительных вариантах осуществления 4-[7-[4-циано-3-(трифторметил)фенил]-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид вводят человеку мужского пола перорально. В некоторых вариантах осуществления 4-[7-[4-циано-3-(трифторметил)фенил]-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид вводят человеку мужского пола перорально по непрерывной схеме ежедневного дозирования.

В дополнительных вариантах осуществления N-{{(2S)-1-[3-(3-хлор-4-цианофенил)-1H-пиразол-1-ил]пропан-2-ил}-5-(1-гидроксиэтил)-1H-пиразол-3-карбоксамид вводят человеку мужского пола ежедневно. В других дополнительных вариантах осуществления N-{{(2S)-1-[3-(3-хлор-4-цианофенил)-1H-пиразол-1-ил]пропан-2-ил}-5-(1-гидроксиэтил)-1H-пиразол-3-карбоксамид перорально вводят человеку мужского пола. В некоторых вариантах осуществления N-{{(2S)-1-[3-(3-хлор-4-цианофенил)-1H-пиразол-1-ил]пропан-2-ил}-5-(1-гидроксиэтил)-1H-пиразол-3-карбоксамид перорально вводят человеку мужского пола по непрерывной схеме ежедневного дозирования.

В некоторых вариантах осуществления антиандроген представляет собой антиандроген второго поколения. В определенных вариантах осуществления антиандроген представляет собой энзалутамид, апалутамид, RD-162 или даролутамид. В некоторых вариантах осуществления антиандроген представляет собой апалутамид. В некоторых вариантах осуществления антиандроген представляет собой энзалутамид. В некоторых вариантах осуществления антиандроген представляет собой RD-162. В некоторых вариантах осуществления антиандроген представляет собой даролутамид.

Как правило, дозы антиандрогена, используемые для лечения заболеваний или состояний, описанных в настоящем документе, у людей обычно находятся в диапазоне от 10 мг до 1000 мг в день. В некоторых вариантах осуществления антиандроген вводят человеку перорально в дозе от около 30 мг в день до около 1200 мг в день. В некоторых вариантах осуществления антиандроген вводят человеку перорально в дозе от около 30 мг в сутки до около 600 мг в сутки. В некоторых вариантах осуществления антиандроген вводят человеку перорально в дозе около 30 мг в день, около 60 мг в день, около 90 мг в день, около 120 мг в день, около 160 мг в день, около 180 мг в день, около 240 мг в день, около 300 мг в день, около 390 мг в день, около 480 мг в день, около 600 мг в день, около 780 мг в день, около 960 мг в день или около 1200 мг в день.

В определенных вариантах осуществления дозы антиандрогена, используемые для лечения заболеваний или состояний, описанных в настоящем документе, у людей могут лежать в диапазоне от 30 до 40 мг/день, от 40 до 50 мг/день, от 50 до 60 мг/день, от 60 до 70 мг/день, от 70 до 80 мг/день, от 80 до 90 мг/день, от 90 до 100 мг/день, от 100 до 120 мг/день, от 120 до 140 мг/день, от 140 до 160 мг/день, от 160 до 180 мг/день, от 180 до 200 мг/день, от 200 до 220 мг/день, от 220 до 240 мг/день, от 240 до 260 мг/день, от 260 до 280 мг/день, от 280 до 300 мг/день, от 300 до 320 мг/день, от 320 до 340 мг/день, от 340 до 360 мг/день, от 360 до 380 мг/день, от 380 до 400 мг/день, от 400 до 420 мг/день, от 420 до 440 мг/день, от 440 до 460 мг/день, от 460 до 480 мг/день или в любом диапазоне, определяемом двумя или более из этих диапазонов, или любое отдельное значение, лежащее в этих диапазонах.

В некоторых вариантах осуществления дозы антиандрогена, используемые для лечения заболеваний или состояний, описанных в настоящем документе, у людей могут лежать в диапазоне от 0,3 до 0,4 мг/кг/день, от 0,4 до 0,5 мг/кг/день, от 0,5 до 0,6 мг/кг/день, от 0,6 до 0,7 мг/кг/день, от 0,7 до 0,8 мг/кг/день, от 0,8 до 0,9 мг/кг/день, от 0,9 до 1 мг/кг/день, от 1 до 1,2 мг/кг/день, от 1,2 до 1,4 мг/кг/день, от 1,4 до 1,6 мг/кг/день, от 1,6 до 1,8 мг/кг/день, от 1,8 до 2 мг/кг/день, от 2 до 2,2 мг/кг/день, от 2,2 до 2,4 мг/кг/день, от 2,4 до 2,6 мг/кг/день, от 2,6 до 2,8 мг/кг/день, от 2,8 до 3,0 мг/кг/день, от 3,0 до 3,2 мг/кг/день, от 3,2 до 3,4 мг/кг/день, от 3,4 до 3,6 мг/кг/день, от 3,6 до 3,8 мг/кг/день, от 3,8 до 4,0 мг/кг/день, от 4,0 до 4,2 мг/кг/день, от 4,2 до 4,4 мг/кг/день, от 4,4 до

4,6 мг/кг/день, от 4,6 до 4,8 мг/кг/день или в любом диапазоне, определяемом двумя или более из этих диапазонов, или представлять собой любое отдельное значение, лежащее в этих диапазонах.

В дополнительных вариантах осуществления 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид перорально вводят человеку мужского пола в дозе от около 30 мг в день до около 480 мг в день. В других дополнительных вариантах осуществления 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид перорально вводят человеку мужского пола в дозе от около 180 мг в день до около 480 мг в день. В определенных вариантах осуществления 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид перорально вводят человеку мужского пола в следующих дозах: (а) около 30 мг в день; (b) около 60 мг в день; (с) около 90 мг в день; (d) около 120 мг в день; или (d) около 240 мг в день. В некоторых вариантах осуществления 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид перорально вводят человеку мужского пола в дозе около 240 мг в день.

В некоторых вариантах осуществления доза 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида снижается до 180 мг в день, если у человека мужского пола отмечается токсическая реакция 3-й степени или выше. В альтернативном или дополнительном варианте осуществления первоначальную дозу можно поддерживать до тех пор, пока симптомы токсической реакции не достигнут уровня токсической реакции, равной 1-й степени или менее; впоследствии дозирование можно уменьшать, как отмечалось в настоящем документе, или возобновлять исходную дозировку при постоянном контроле. В некоторых вариантах осуществления доза 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида снижается до 180 мг в день, если у человека мужского пола отмечается непереносимый побочный эффект. В некоторых вариантах осуществления дозу 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида снижают до 120 мг в сутки, если человек мужского пола страдает от токсичности, равной 3-й степени токсичности или более. В альтернативном или дополнительном варианте осуществления первоначальную дозу можно поддерживать до тех пор, пока симптомы токсической реакции не достигнут уровня токсической реакции, равной 1-й степени или менее; впоследствии дозирование можно уменьшать, как отмечалось в настоящем документе, или возобновлять исходную дозировку при постоянном контроле. В некоторых вариантах осуществления дозу 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида снижают до 120 мг в день, если у человека мужского пола отмечается непереносимый побочный эффект.

В некоторых вариантах осуществления 4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолин-1-ил)-2-фтор-N-метилбензамид вводят перорально в дозе около 160 мг в день. В некоторых вариантах осуществления вводят более 160 мг энзалутамида в сутки.

В некоторых вариантах осуществления 4-[7-[4-циано-3-(трифторметил)фенил]-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид перорально вводят человеку мужского пола в дозе от около 30 мг в день до около 480 мг в день. В других дополнительных вариантах осуществления 44-[7-[4-циано-3-(трифторметил)фенил]-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид перорально вводят человеку мужского пола в дозе от около 180 мг в день до около 480 мг в день. В определенных вариантах осуществления 4-[7-[4-циано-3-(трифторметил)фенил]-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид перорально вводят человеку мужского пола в следующих дозах: (а) около 30 мг в день; (b) около 60 мг в день; (с) около 90 мг в день; (d) около 120 мг в день; или (d) около 240 мг в день. В некоторых вариантах осуществления 44-[7-[4-циано-3-(трифторметил)фенил]-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид перорально вводят человеку мужского пола в дозе около 240 мг в день.

В некоторых вариантах осуществления N-{{(2S)-1-[3-(3-хлор-4-цианофенил)-1H-пиразол-1-ил]пропан-2-ил}-5-(1-гидроксиэтил)-1H-пиразол-3-карбоксамид перорально вводят человеку мужского пола в дозе около 1200 мг в день. В некоторых вариантах осуществления в день вводят более 1200 мг N-{{(2S)-1-[3-(3-хлор-4-цианофенил)-1H-пиразол-1-ил]пропан-2-ил}-5-(1-гидроксиэтил)-1H-пиразол-3-карбоксамид.

В определенных вариантах осуществления, в которых отсутствует положительная тенденция в заболевании или состоянии у человека, суточную дозу антиандрогена увеличивают. В некоторых вариантах осуществления режим дозирования один раз в сутки меняют на режим дозирования два раза в сутки. В некоторых вариантах осуществления используют схему дозирования три раза в сутки для увеличения количества вводимого антиандрогена.

В некоторых вариантах осуществления количество антиандрогена, которое вводят человеку, изменяется в зависимости от таких факторов, как, без ограничений, состояние и тяжесть заболевания или состояния и характеристики (например, вес) человека, а также конкретные дополнительные вводимые терапевтические агенты (если применимо).

В некоторых вариантах осуществления человек мужского пола получал по меньшей мере одну предшествующую терапию для лечения рака, причем предшествующая терапия для лечения рака представляет собой облучение, хирургическое вмешательство или терапию доцетакселом. В некоторых

вариантах осуществления человек мужского пола ранее не получал никакого лечения.

В некоторых вариантах осуществления антиандроген вводят в комбинации с андроген-депривационной терапией. В дополнительных вариантах осуществления антиандроген вводят в комбинации с по меньшей мере одним агонистом или антагонистом гонадотропин-высвобождающего гормона (GnRH). В других дополнительных вариантах осуществления по меньшей мере один агонист или антагонист GnRH представляет собой или содержит леупролид, бусерелин, наферелин, гистрелин, гозерелин, деслорелин, дегареликс, озареликс, АВТ-620 (элаголикс), ТАК-385 (релуголикс), EP-100, KLN-2109 или трипторелин.

Врачи могут назначать агонисты GnRH в соответствии с инструкциями, рекомендациями и практикой. В некоторых вариантах осуществления агонист или антагонист гонадотропин-высвобождающего гормона представляет собой леупролид. В некоторых вариантах осуществления леупролид вводят в виде инъекции замедленного всасывания в дозе около 7,5 мг каждые 4 недели, либо 22,5 мг каждые 3 месяца, либо около 30 мг каждые 4 месяца, либо около 45 мг каждые 6 месяцев. В некоторых вариантах осуществления леупролид вводят в количестве от около 0,01 мг до около 200 мг леупролида за период от около 3 дней до около 12 месяцев, предпочтительно около 3,6 мг леупролида за период от около 3 дней до около 12 месяцев. В некоторых вариантах осуществления агонист или антагонист гонадотропин-высвобождающего гормона представляет собой бусерелин. В некоторых вариантах осуществления агонист или антагонист гонадотропин-высвобождающего гормона представляет собой наферелин. В некоторых вариантах осуществления агонист или антагонист гонадотропин-высвобождающего гормона представляет собой гистрелин. В некоторых вариантах осуществления агонист или антагонист гонадотропин-высвобождающего гормона представляет собой ацетат гистрелина. В некоторых вариантах осуществления ацетат гистрелина вводят в количестве около 50 мг ацетата гистрелина за период 12 месяцев приема ацетата гистрелина или около 50 мкг ацетата гистрелина в день. В некоторых вариантах осуществления агонист или антагонист г GnRH представляет собой гозерелин. В некоторых вариантах осуществления гозерелин вводят в виде подкожного имплантата в дозе около 3,6 мг каждые 4 недели или около 10,8 мг каждые 12 недель. В некоторых вариантах осуществления гозерелин вводят в количестве от около 0,01 мг до около 20 мг гозерелина за период от около 28 дней до около 3 месяцев, предпочтительно от около 3,6 мг до около 10,8 мг гозерелина за период от около 28 дней до около 3 месяцев. В некоторых вариантах осуществления агонист или антагонист г GnRH представляет собой деслорелин. В некоторых вариантах осуществления агонист или антагонист гонадотропин-высвобождающего гормона представляет собой дегареликс. В некоторых вариантах осуществления дегареликс вводят в виде подкожной инъекции в дозе около 240 мг с последующим введением около 80 мг каждые 4 недели. В некоторых вариантах осуществления агонист или антагонист GnRH представляет собой озареликс. В некоторых вариантах осуществления агонист или антагонист GnRH представляет собой озареликс. В некоторых вариантах осуществления агонист или антагонист GnRH представляет собой АВТ-620 (элаголикс). В некоторых вариантах осуществления агонист или антагонист GnRH представляет собой ТАК-385 (релуголикс). В некоторых вариантах осуществления агонист или антагонист GnRH представляет собой EP-100. В некоторых вариантах осуществления агонист или антагонист GnRH представляет собой KLN-2109. В некоторых вариантах осуществления агонист или антагонист гонадотропин-высвобождающего гормона представляет собой трипторелин. В некоторых вариантах осуществления трипторелин вводят в количестве от около 0,01 мг до около 20 мг трипторелина за период около 1 месяц, предпочтительно около 3,75 мг трипторелина за период около 1 месяц.

В определенных вариантах осуществления антиандроген вводят в комбинации с двусторонней орхиэктомией. В определенных вариантах осуществления антиандроген вводят после двусторонней орхиэктомии.

В других дополнительных вариантах осуществления 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид не вводят одновременно с: (a) лекарственным средством, которое является активным ингибитором CYP2C8 или CYP3A4; (b) лекарственным средством, которое главным образом метаболизируется CYP3A4, CYP2C19 или CYP2C9; (c) лекарственным средством, которое представляет собой субстрат UDP-глюкуронозилтрансферазы (UGT); или (d) лекарственным средством, представляющим собой субстрат P-гликопротеина, BCRP или OATP1B1. В определенных вариантах осуществления 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид не вводят в комбинации с лекарственным средством, который является активным ингибитором CYP2C8 или CYP3A4. В определенных вариантах осуществления 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид не вводят в комбинации с лекарственным средством, который главным образом метаболизируется CYP3A4, CYP2C19 или CYP2C9. В определенных вариантах осуществления 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид не вводят в комбинации с лекарственным средством, который является субстратом UDP-глюкуронозилтрансферазы (UGT); или (d) лекарственным средством, представляющим собой субстрат P-гликопротеина, BCRP или OATP1B1.

Не имеющим ограничительного характера примером активных ингибиторов СУР2С8 является гемфиброзил.

Неограничивающие примеры сильных ингибиторов СУР3А4 включают боцепревир, апрепитант, кларитромицин, кониваптан, грейпфрутовый сок, индинавир, лопинавир, итраконазол, мибефрадил, кетоконазол, нефазодон, ритонавир, посаконазол, нельфинавир, саквинавир, кониваптан, теллапревир, боцепревир, телитромицин, кларитромицин, вориконазол, клотримазол, дильтиазем, эритромицин, флуконазол, верапамил и тролеандомицин.

Не имеющие ограничительного характера примеры индукторов СУР3А4 средней или высокой активности включают авасимиб, зверобой, карбамазепин, эфавиренц, фенитоин, этравирин, бозентан, нафциллин, рифампин, модафинил, рифабутин и барбитураты.

Не имеющим ограничительного характера примером лекарственного средства, которое главным образом метаболизируется СУР3А4, является мидазолам. Не имеющим ограничительного характера примером лекарственного средства, которое главным образом метаболизируется СУР2С19, является омепразол. Не имеющим ограничительного характера примером лекарственного средства, которое главным образом метаболизируется СУР2С9, является S-варфарин.

Не имеющим ограничительного характера примером лекарственного средства, которое является субстратом Р-гликопротеина, является фексофенадин.

Не имеющим ограничительного характера примером лекарственного средства, которое является субстратом BCRP, является розувастатин.

Не имеющим ограничительного характера примером лекарственного средства, которое является субстратом OATP1B1, является розувастатин.

В другом аспекте в настоящем документе предложены способы лечения метастатического кастрационно-чувствительного рака предстательной железы у человека мужского пола, включающие, предусматривающие или предусматривающие по существу: (а) определение наличия метастатического кастрационно-чувствительного рака предстательной железы у человека мужского пола; и (b) введение антиандрогена человеку мужского пола в терапевтически эффективном количестве для лечения метастатического кастрационно-чувствительного рака предстательной железы, причем антиандроген представляет собой 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид, 4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-фтор-N-метилбензамид, 4-[7-[4-циано-3-(трифторметил)фенил]-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид или N-{(2S)-1-[3-(3-хлор-4-цианофенил)-1H-пиразол-1-ил]пропан-2-ил}-5-(1-гидроксиэтил)-1H-пиразол-3-карбоксамид.

Способы лечения с использованием разрешенного лекарственного препарата.

В настоящем документе также предложены способы лечения метастатического кастрационно-чувствительного рака предстательной железы у человека мужского пола, включающие введение разрешенного лекарственного препарата, содержащего апалутамид, человеку мужского пола с метастатическим кастрационно-чувствительным раком предстательной железы в количестве, которое указано в прилагаемой к указанному лекарственному препарату информации. В некоторых вариантах осуществления разрешенным лекарственным препаратом, содержащим апалутамид, является лекарственный препарат с сокращенной заявкой на регистрацию (ANDA), лекарственный препарат с дополнительной заявкой на регистрацию или лекарственный препарат по 505(b)(2). В определенных вариантах осуществления способ является клинически подтвержденным безопасным и/или эффективным. В определенных вариантах осуществления способ является клинически подтвержденным безопасным. В определенных вариантах осуществления способ является клинически подтвержденным эффективным.

Термин "лекарственный препарат" или "разрешенный лекарственный препарат" относится к препарату, который содержит активный фармацевтический ингредиент, который разрешен для продажи на рынке по меньшей мере одним указанием регулирующего органа, например Управления США по надзору за качеством продуктов питания и лекарственных препаратов (FDA) или аналогичным органом в других странах.

Аналогичным образом термин "прилагаемая к лекарственному препарату информация" относится к информации, предоставляемой пациенту, в которой приведена важная информация о лекарственном препарате. Такая информация включает, без ограничений, одно или более из описания лекарственного препарата, клинической фармакологии, показаний (применений лекарственного препарата), противопоказаний (кому не следует принимать лекарственный препарат), предупреждений, мер предосторожности, нежелательных явлений (побочные эффекты), злоупотребления лекарственными препаратами и зависимости, дозировки и введения, применения при беременности, применения для кормящих матерей, применения для детей и пациентов пожилого возраста, способа поставки лекарственного препарата, информации о безопасности для пациента или любой их комбинации. В определенных вариантах осуществления в прилагаемая к лекарственному препарату информация содержит инструкцию по применению у пациента с метастатическим кастрационно-чувствительным раком предстательной железы. В дополнительных вариантах осуществления прилагаемая к

лекарственному препарату информация определяет апалутамид как химическое соединение, утвержденное регулирующими органами. В других вариантах осуществления прилагаемая к лекарственному препарату информация содержит данные по более высокой эффективности для повышения выживаемости без прогрессирования по рентгенографическим данным или общей выживаемости по сравнению с плацебо. В других дополнительных вариантах осуществления прилагаемая к лекарственному препарату информация содержит инструкции для пациента или врача по введению апалутамида при наличии у пациента метастатического кастрационно-чувствительного рака предстательной железы.

Термин "списочный препарат сравнения" (RLD) означает лекарственный препарат, с которым сравнивают новые синонимы (генерические формы) препарата для демонстрации их биоэквивалентности. См. 21 CFR 314.3(b)). Он также обозначает лекарственный препарат, уже получивший регистрационное удостоверение в одном из государств-членов Европейского союза или от Комиссии на основе рассмотрения подготовленного досье, т.е. с предоставлением данных по качеству, результатов доклинических и клинических испытаний в соответствии с главами 8(3), 10a, 10b или 10c Директивы 2001/83/ЕС, и к которому отсылает заявка на получение регистрационного удостоверения для продукта-синонима/гибридного лекарственного препарата путем демонстрации биоэквивалентности, обычно путем подачи результатов соответствующего исследования по биодоступности.

В США компания, обращающаяся за получением разрешения на продажу продукта-синонима, обязана указать RLD в сокращенной заявке на регистрацию нового препарата (ANDA). Например, подающий ANDA заявитель опирается на результат FDA, сообщающий, что ранее разрешенный лекарственный препарат, например RLD, является безопасным и эффективным, и обязан продемонстрировать, среди прочего, что предлагаемый препарат-синоним в определенном смысле аналогичен препарату сравнения RLD. Более конкретно, с ограниченными исключениями, лекарственный препарат, для которого подают ANDA, обязан иметь, среди прочего, тот (те) же самый (-ые) активный (-ые) ингредиент (-ы), условия применения, способ введения, дозированные формы, дозировку и (с определенными допустимыми различиями) маркировку, что и препарат сравнения RLD. RLD представляет собой списочный препарат, в отношении которого подающий ANDA заявитель обязан продемонстрировать аналогичность в терминах активного (-ых) ингредиента (-ов), дозированных форм, способов введения, дозировки, маркировки и условий применения, наряду с иными характеристиками. В электронном варианте "Перечня зарегистрированных лекарственных средств с оценками терапевтической эквивалентности" есть колонка для RLD и колонка для референтных препаратов. В печатном варианте "Перечня зарегистрированных лекарственных средств с оценками терапевтической эквивалентности" RLD и референтные препараты обозначены специальными символами. Для ANDA, основанной на утвержденной петиции о соответствии (ANDA с петицией), списочный препарат сравнения по существу представляет собой списочный препарат, с которым выполняют сравнение в утвержденной петиции о соответствии.

Референтный препарат представляет собой лекарственный препарат, выбранный FDA, который заявитель, подавший ANDA, должен использовать для проведения исследования биоэквивалентности *in vivo*, необходимого для утверждения. FDA по существу выбирает один референтный препарат, который заявители ANDA должны использовать для исследования биоэквивалентности *in vivo*. Как правило, FDA будет выбирать в качестве референтного препарата списочный препарат сравнения. Однако в некоторых случаях (например, если списочный препарат сравнения изъят из продажи, и FDA определило, что он не был отозван по причинам безопасности или эффективности, и FDA выбирает ANDA в качестве референтного препарата) списочный препарат сравнения и референтный препарат могут различаться.

FDA выбирает списочные препараты сравнения из перечней рецептурных лекарственных препаратов, безрецептурных лекарственных препаратов и снятых с производства лекарственных препаратов. Списочные лекарственные препараты, выбранные в качестве списочных препаратов сравнения, представляют собой лекарственные препараты, на которых заявитель может основываться при подаче ANDA. FDA планирует периодически обновлять списочные препараты сравнения, назначенные в соответствии с перечнями рецептурных лекарственных препаратов, безрецептурных лекарственных препаратов и снятых с производства лекарственных препаратов.

FDA также выбирает референтные препараты из перечней рецептурных лекарственных препаратов и безрецептурных лекарственных препаратов. Списочные лекарственные препараты, выбранные в качестве референтных препаратов, представляют собой наиболее подходящий в данный момент, по мнению FDA, препарат сравнения для проведения любых исследований биоэквивалентности *in vivo*, необходимых для утверждения.

В некоторых случаях, когда FDA не назначило списочный лекарственный препарат в качестве списочного препарата сравнения, такой списочный лекарственный препарат может быть защищен от конкуренции непатентованных препаратов. Если FDA не назначило списочный препарат сравнения для лекарственного препарата, который заявитель намеревается продублировать, потенциальный заявитель может просить FDA назначить списочный препарат сравнения для этого лекарственного препарата.

FDA может по собственному усмотрению выбирать новый референтный препарат, когда это

поможет обеспечить подачу и оценку заявок на непатентованные лекарственные препараты, например если списочный лекарственный препарат, выбранный в настоящее время в качестве референтного препарата, был изъят из продажи не по причинам безопасности и эффективности.

В Европе заявители указывают в форме заявки на продукт-синоним/гибридный лекарственный препарат, что аналогично лекарственному препарату по ANDA или дополнительной NDA (sNDA), референтный лекарственный препарат (наименование препарата, дозировка, фармацевтическая форма, владелец регистрационного удостоверения на препарат, дата выдачи первого регистрационного удостоверения, государство-член/ЕС), что является синонимом RLD, в следующей форме.

1. Лекарственный препарат, который имеет или имел регистрацию в ЕЭЗ, применяемый в качестве основы для демонстрации того, что период охраны данных, определенный в Европейском фармацевтическом законодательстве, истек. Данный референтный лекарственный препарат, указываемый для определения истечения периода охраны данных, может иметь иную дозировку, фармацевтическую форму, способ введения или форму выпуска, чем продукт-синоним/гибридный лекарственный препарат.

2. Лекарственный препарат, на досье которого дается перекрестная ссылка в заявке на продукт-синоним/гибридный лекарственный препарат (наименование препарата, дозировка, фармацевтическая форма, владелец регистрационного удостоверения на препарат, номер регистрации). Данный референтный лекарственный препарат мог получить регистрацию по независимым процедурам и под другим наименованием по сравнению с референтным лекарственным препаратом, указываемым для определения истечения периода охраны данных. Информация о препарате для данного референтного лекарственного препарата в принципе будет служить основой для информации о препарате, заявляемой для продукта-синонима/гибридного лекарственного препарата.

3. Лекарственный препарат (наименование препарата, сила, фармацевтическая форма, владелец регистрационного удостоверения на препарат, государство-член-источник препарата), используемый в исследовании (-ях) по биоэквивалентности (если применимо).

Различные сокращенные способы получения разрешения для лекарственных препаратов согласно Закону о пищевых продуктах, медикаментах и косметике (FD&C) включают сокращенные способы получения разрешения, описанные в разделе 505(j) и 505(b)(2) закона FD&C (21 U.S.C. 355(j) и 21 U.S.C. 23 355(b)(2) соответственно).

В соответствии с руководством FDA

(<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM579751.pdf>), содержание которого включено в настоящий документ путем ссылки, заявки на регистрацию (NDA) и сокращенные заявки на регистрацию (ANDA) могут быть разделены на следующие четыре категории:

(1) "Автономная NDA" представляет собой заявку, поданную в соответствии с разделом 505(b)(1) и утвержденную в соответствии с разделом 505(c) закона FD&C, в которой содержатся полные отчеты об исследованиях безопасности и эффективности, которые были проведены заявителем или от его лица, или на которые заявитель имеет право ссылаться или которые имеет право использовать.

(2) Заявка 505(b)(2) представляет собой NDA, поданную в соответствии с разделом 505(b)(1) и утвержденную в соответствии с разделом 505(c) закона FD&C, в которой содержатся полные отчеты об исследованиях безопасности и эффективности, но в которой по меньшей мере некоторая информация, необходимая для утверждения, взята из исследований, которые не были проведены заявителем или от его лица, и на которые заявитель не получил права ссылаться или использовать.

(3) ANDA представляет собой заявку на дублирование ранее разрешенного лекарственного препарата, которая была подана и утверждена в соответствии с разделом 505(j) закона FD&C. ANDA основан на выводе FDA о том, что ранее разрешенный лекарственный препарат, т.е. списочный препарат сравнения (RLD), является безопасным и эффективным. ANDA по существу должна содержать информацию, показывающую, что предложенный непатентованный препарат(а) аналогичен RLD в отношении активного(-ых) компонента(-ов), условий применения, способа введения, дозированной формы, дозировки и маркировки (с определенными допустимыми различиями) и (b) является биоэквивалентным RLD. ANDA не может быть подана, если для установления безопасности и эффективности предложенного препарата необходимо проведение исследований.

(4) ANDA с петицией представляет собой тип ANDA для лекарственного препарата, который отличается от RLD в отношении дозированной формы, способов введения, дозировки или активного ингредиента (в продукте с несколькими активными ингредиентами), и для которого FDA определила, в ответ на петицию, поданную в соответствии с разделом 505(j)(2)(C) закона FD&C (петиция о соответствии), что для установления безопасности и эффективности предложенного лекарственного препарата не требуется проведение исследований.

Научная предпосылка, лежащая в основе поправок Хэтча-Ваксмана, заключается в том, что лекарственный препарат, утвержденный согласно ANDA в соответствии с разделом 505(j) закона FD&C, считается терапевтически эквивалентным его RLD. Препараты, классифицированные как терапевтически эквивалентные, могут быть заменены с полной уверенностью, что замененный препарат будет

обеспечивать аналогичный профиль клинической эффективности и безопасности, что и назначенный препарат при введении пациентам в условиях, указанных на листке-вкладыше. В отличие от ANDA заявка 505(b)(2) обладает большей гибкостью в отношении характеристик предложенного препарата. Лекарственный препарат, получающий разрешение согласно заявке 505(b)(2), не обязательно должен быть оценен как терапевтически эквивалентный списочному лекарственному препарату, с которым его сравнивают при получении разрешения.

Термин "терапевтически эквивалентный списочному препарату сравнения" означает, что лекарственный препарат представляет собой непатентованный эквивалент, т.е. фармацевтический эквивалент списочного препарата сравнения, и, таким образом, оценивается FDA как терапевтический эквивалент АВ списочному препарату сравнения, причем фактические или потенциальные проблемы биоэквивалентности были устранены с помощью достаточных доказательств, полученных *in vivo* и/или *in vitro*, подтверждающих биоэквивалентность.

"Фармацевтические эквиваленты" представляют собой лекарственные препараты в идентичных дозированных формах и с идентичным (-и) способом (способами) введения, которые содержат идентичные количества идентичного активного ингредиента лекарственного препарата по сравнению со списочным препаратом сравнения.

FDA классифицирует как терапевтически эквивалентные те препараты, которые удовлетворяют следующим общим критериям: (1) они утверждены в качестве безопасных и эффективных; (2) они представляют собой фармацевтические эквиваленты в том смысле, что (а) содержат идентичные количества одного и того же активного ингредиента лекарственного препарата в аналогичной дозированной форме и с аналогичным способом введения и (b) соответствуют фармакопейным или другим применимым стандартам в отношении дозировки, качества, чистоты и идентичности; (3) они являются биоэквивалентными в том смысле, что (а) они не имеют известных или потенциальных проблем, связанных с биоэквивалентностью, и соответствуют приемлемому стандарту *in vitro*, или (b) если они имеют такую известную или потенциальную проблему, показано, что они соответствуют применимому стандарту биоэквивалентности; (4) они надлежащим образом маркированы; и (5) их получают в соответствии с действующими принципами надлежащей производственной практики.

Термин "биоэквивалентный" или "биоэквивалентность" означает отсутствие существенного различия в скорости и степени попадания активного ингредиента или активной функциональной группы в фармацевтических эквивалентах или фармацевтических альтернативах в место действия лекарственного препарата при введении в такой же молярной дозе при аналогичных условиях в надлежащим образом спланированном исследовании. В разделе 505(j)(8)(B) закона FD&C описан один ряд условий, при которых исследуемый препарат и списочный препарат сравнения следует считать биоэквивалентными: скорость и объем всасывания [исследуемого] лекарственного препарата значительно не отличаются от скорости и степени всасывания [референтного] лекарственного препарата при однократном или многократном введении в такой же молярной дозе терапевтического ингредиента при схожих экспериментальных условиях; или степень всасывания [исследуемого] лекарственного препарата существенно не отличается от степени всасывания [референтного] лекарственного препарата при однократном или многократном введении в такой же молярной дозе терапевтического ингредиента при схожих экспериментальных условиях, и отличие от [референтного] лекарственного препарата в отношении скорости всасывания лекарственного препарата является умышленным, отражено на предложенном листке-вкладыше, не влияет на достижение эффективной концентрации лекарственного препарата в теле при хроническом применении и считается не значимым с медицинской точки зрения для лекарственного препарата.

Если указанные выше способы не применимы (например, для лекарственных препаратов, которые не предназначены для всасывания в кровоток), могут быть целесообразными другие научно обоснованные способы исследования *in vivo* или *in vitro* для демонстрации биоэквивалентности.

Например, биоэквивалентность в некоторых случаях может быть продемонстрирована с использованием стандарта биоэквивалентности *in vitro*, особенно когда такой *in vitro* тест коррелирует с данными биодоступности у человека, полученными *in vivo*. В других ситуациях биоэквивалентность иногда может быть продемонстрирована с помощью сравнительных клинических исследований или фармакодинамических исследований.

В настоящем документе также обеспечены фармацевтические продукты, содержащие клинически подтвержденное безопасное и клинически подтвержденное эффективное количество апалутамида, причем фармацевтический продукт находится в упаковке, и при этом упаковка включает прилагаемую к лекарственному препарату информацию, в которой (а) апалутамид идентифицирован как химическое соединение, утвержденное регулирующими органами, и (b) приведена инструкция по применению апалутамида при лечении метастатического кастрационно-чувствительного рака предстательной железы. В определенных вариантах осуществления прилагаемая к лекарственному препарату информация содержит данные по повышению выживаемости без прогрессирования по рентгенографическим данным или общей выживаемости по сравнению с плацебо. В определенных вариантах осуществления в прилагаемой к лекарственному препарату информации в качестве нежелательных реакций перечислены

ишемические сердечно-сосудистые явления, переломы, падения и судорожные приступы. В определенных вариантах осуществления прилагаемая к лекарственному препарату информация включает данные, указывающие на увеличение количества ишемических сердечно-сосудистых явлений, переломов, падений или судорожных приступов по сравнению со стандартной клинической практикой. В определенных вариантах осуществления стандартная клиническая практика представляет собой проведение андроген-депривационной терапии.

В контексте данного документа, если не указано иное, термин "безопасный" означает отсутствие нежелательных побочных эффектов (таких как токсическая реакция, раздражение или аллергическая реакция), соответствие с приемлемым соотношением польза/риск при применении в способе настоящего изобретения. Аналогичным образом, если не указано иное, термин "эффективный" означает, что была продемонстрирована эффективность лечения для лечения пациентов с метастатическим кастрационно-чувствительным раком предстательной железы при введении в терапевтически эффективной дозе. В определенных вариантах осуществления способы, описанные в настоящем документе, являются безопасными. В других вариантах осуществления способы, описанные в настоящем документе, являются эффективными. В дополнительных вариантах осуществления способы, описанные в настоящем документе, являются безопасными и эффективными. В ряде других вариантов осуществления терапевтически эффективное количество апалутамида является безопасным. В других дополнительных вариантах осуществления терапевтически эффективное количество апалутамида является эффективным. В других вариантах осуществления терапевтически эффективное количество апалутамида является безопасным и эффективным.

При использовании в настоящем документе, если не указано иное, термин "клинически подтвержденный" (используемый независимо или для дополнения терминов "безопасный" и/или "эффективный") означает, что такое подтверждение было доказано клиническим исследованием фазы III или IV, чего достаточно для соответствия стандартам одобрения Управлением США по контролю качества продуктов питания и лекарственных препаратов, или аналогичным исследованием для допуска на рынок ЕМЕА. Для клинического подтверждения эффектов апалутамида предпочтительно применяют рандомизированное, плацебо-контролируемое, двойное слепое исследование надлежащего объема. Для клинического подтверждения эффектов апалутамида для лечения метастатического кастрационно-чувствительного рака предстательной железы наиболее предпочтительным будет рандомизированное, плацебо-контролируемое, двойное слепое исследование апалутамида с андроген-депривационной терапией по сравнению с андроген-депривационной терапией с оценкой состояния пациента по выживаемости без прогрессирования по рентгенографическим данным или общей выживаемости. Например, подтверждение может быть получено в ходе клинического исследования, описанного в примере 1.

В контексте данного документа, если не указано иное, термин "клинически подтвержденный эффективный" означает, что эффективность лечения была доказана клиническим исследованием фазы III или IV как статистически значимая, т.е. результаты клинического исследования маловероятно получены случайно с уровнем значимости менее 0,05, или результатов клинической эффективности достаточно для соответствия стандартам одобрения Управлением США по контролю качества продуктов питания и лекарственных препаратов, или аналогичным исследованием для допуска на рынок ЕМЕА. Например, была клинически подтверждена эффективность апалутамида для лечения пациентов с метастатическим кастрационно-чувствительным раком предстательной железы при пероральном введении в терапевтически эффективной дозе 240 мг и при совместном проведении с андроген-депривационной терапией для повышения выживаемости без прогрессирования по рентгенографическим данным и общей выживаемости по сравнению с пациентами, получавшими плацебо вместе с андроген-депривационной терапией, и как, в частности, представлено в примерах.

В контексте данного документа, если не указано иное, термин "клинически подтвержденный безопасный" означает, что безопасность лечения была доказана клиническим исследованием фазы III или IV с помощью анализа данных исследования и результатов, позволяющих установить, что лечение не сопровождается нежелательными побочными эффектами и соответствует статистически значимой клинической пользе (например, эффективности), достаточной для соответствия стандартам одобрения Управлением США по контролю качества продуктов питания и лекарственных препаратов, или аналогичным исследованием для допуска на рынок Европы, Ближнего Востока и Африки (ЕМЕА). Например, была клинически подтверждена безопасность апалутамида для лечения пациентов с метастатическим кастрационно-чувствительным раком предстательной железы при пероральном введении в терапевтически эффективной дозе 240 мг и при совместном проведении с андроген-депривационной терапией, и как, в частности, представлено в примерах.

Способы продажи.

В настоящем документе предложены способы продажи разрешенного лекарственного препарата, содержащего апалутамид, причем указанный способ включает, предусматривает или по существу предусматривает продажу такого лекарственного препарата, при этом информация, прилагаемая к списочному препарату сравнения для такого лекарственного препарата, включает инструкции по

лечению метастатического кастрационно-чувствительного рака предстательной железы. В определенных вариантах осуществления лекарственный препарат представляет собой лекарственный препарат с ANDA, лекарственный препарат с дополнительной заявкой на регистрацию или лекарственный препарат по 505(b)(2).

Термины "продажа" или "продавать" означают передачу лекарственного препарата, например фармацевтической композиции или дозированной формы для перорального введения, от продавца покупателю.

Дополнительно в настоящем документе предложены способы выставления на продажу разрешенного лекарственного препарата, содержащего апалутамид, причем указанный способ включает, предусматривает или по существу предусматривает порядок выставления на продажу такого лекарственного препарата, при этом информация, прилагаемая к списочному препарату сравнения для такого лекарственного препарата, включает инструкции по лечению метастатического кастрационно-чувствительного рака предстательной железы. В определенных вариантах осуществления лекарственный препарат представляет собой лекарственный препарат с ANDA, лекарственный препарат с дополнительной заявкой на регистрацию или лекарственный препарат по 505(b)(2).

Термин "выставление на продажу" означает предложение о продаже лекарственного препарата, например фармацевтической композиции или дозированной формы для перорального введения, от продавца покупателю.

В другом аспекте в настоящем документе описаны способы продажи апалутамида, причем указанный способ включает, предусматривает и/или по существу предусматривает введение апалутамида в коммерческий оборот, при этом указанный апалутамид включает этикетку, которая содержит инструкции по безопасному и эффективному лечению метастатического кастрационно-чувствительного рака предстательной железы с использованием апалутамида.

В ряде дополнительных аспектов в настоящем документе описаны способы выставления на продажу апалутамида, причем указанный способ включает, предусматривает или по существу предусматривает представление апалутамида для введения в коммерческий оборот, при этом указанный апалутамид включает этикетку, которая содержит инструкции по безопасному и эффективному лечению метастатического кастрационно-чувствительного рака предстательной железы с использованием апалутамида.

### Примеры

Данные примеры представлены исключительно в целях иллюстрации и не ограничивают объем формулы изобретения, представленной в настоящем документе.

Пример 1. Рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое исследование фазы 3 апалутамида в сочетании с андроген-депривационной терапией (ADT) по сравнению с ADT для лечения субъектов с метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы (mCSPC).

Цели.

Главная цель.

Установить, обеспечивает ли добавление апалутамида к андроген-депривационной терапии (ADT) более высокую эффективность в повышении выживаемости без прогрессирования по рентгенографическим данным (rPFS) или общей выживаемости (OS) для субъектов с mCSPC.

Вторичные цели.

Оценить клинически значимые улучшения при добавлении апалутамида к ADT, включая отсроченное прогрессирование по боли и применения опиоидов при раке предстательной железы, связанных со скелетом событий и потребности в цитотоксической химиотерапии.

Определить безопасность добавления апалутамида к ADT для субъектов с mCSPC.

Описать фармакокинетику (ФК) и фармакодинамику (ФД) апалутамида для группы.

Оценить концентрацию лейпролида и оценить эффект ФД лейпролида на концентрацию тестостерона при использовании в качестве монотерапии или в комбинации с апалутамидом.

Оценить эффективность лечения при добавлении апалутамида к ADT для подгрупп субъектов с mCSPC при малом объеме или большом объеме.

Другие цели.

Оценить поисковые биомаркеры, прогнозирующие ответ и резистентность к лечению.

Оценить значимые результаты для пациентов, в том числе симптомы (т.е. боль, утомляемость, мочеиспускание) и функции (т.е. физические, эмоциональные, социальные), а также связанное со здоровьем качество жизни.

Оценить улучшения других клинически значимых конечных показателей для апалутамида с ADT по сравнению с монотерапией ADT.

Собрать данные об использовании медицинских ресурсов (MRU), которые можно применять в будущем экономическом моделировании.

План исследования.

Исследование, описанное в примере 1, было по меньшей мере частично завершено в соответствии с критериями, описанными в настоящем документе, и продолжается. Оно представляло собой

рандомизированное двойное слепое, плацебо-контролируемое международное многоцентровое исследование фазы 3, направленное на выявление возможных преимуществ для субъектов с mCSPC при добавлении апалутамида к ADT. Данные в настоящем документе приводятся в связи рассматриваемым исследованием и отражают состояние рассматриваемого исследования на момент подачи данной заявки. Исследование проводили в 260 центрах в 23 странах. Наблюдательные советы всех участвующих в исследовании организаций разрешили проведение исследования, которое осуществляли в соответствии с действующими руководящими указаниями Международной конференции по гармонизации в отношении надлежащей клинической практики и в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации. Все пациенты предоставили письменное информированное согласие. Спонсор привлек независимый комитет по мониторингу данных для мониторинга безопасности и эффективности до раскрытия сведений и выдачи рекомендаций по проведению исследования. Персонал переносил данные на каждом сайте из исходных документов в подготовленные спонсором электронные индивидуальные регистрационные карты. Маскировку кодов рандомизации для исследователей, пациентов, персонала исследовательского центра и исследовательской группы спонсора сохраняли до завершения исследования, рекомендаций независимого комитета по мониторингу данных или необходимости оказания медицинской помощи тому или иному конкретному пациенту.

В данном исследовании планировали участие приблизительно 1000 субъектов. Субъектов, которые соответствовали всем критериям включения и ни одному из критериев исключения, стратифицировали по шкале Глисона при постановке диагноза ( $\leq 7$  или  $>7$ ), региону (Северная Америка [СА] и Европейский союз [ЕС] или другие страны) и предшествующему применению доцетаксела (да или нет).

В дополнение к непрерывной ADT пациентов рандомизировали в соотношении 1:1 для приема апалутамида (240 мг) или соответствующего плацебо, вводимых перорально один раз в день. Пациентов стратифицировали по шкале Глисона при постановке диагноза ( $\leq 7$  или  $>7$ ), региону (Северная Америка и Европейский союз или другие страны) и предшествующей терапии доцетакселом (да или нет). Для подтверждения соответствия критериям участия в исследовании в течение до 28 дней до рандомизации проводили фазу скрининга. Субъекты будут получать/получали лечение в ходе 28-дневных циклов во время фазы лечения до тех пор, пока прогрессирование заболевания, или появление связанной с лечением неприемлемой токсической реакции, или спонсор не станут причиной прекращения исследования. Если у субъекта отмечается/отмечалось прогрессирование по рентгенографическим данным без клинического прогрессирования, и альтернативная терапия не начинается/не начиналась, лечение может продолжаться, пока не будет наблюдаться клиническое прогрессирование; субъекты должны прекратить прием исследуемого лекарственного препарата при документально подтвержденном клиническом прогрессировании на основании критериев, указанных в протоколе. После прекращения приема исследуемого лекарственного препарата субъекты будут приглашены на визит в конце курса лечения в течение 30 дней после приема последней дозы исследуемого лекарственного препарата. Во время фазы последующего наблюдения сбор данных (каждые 4 месяца) будет включать выживаемость, дополнительные данные о вторичных конечных показателях, дате и форме прогрессирования заболевания (рентгенографические данные, PSA, клинические показатели или их комбинация) по первой последующей терапии рака предстательной железы и последующей терапии рака предстательной железы. Сбор данных при последующем наблюдении будет продолжаться до смерти субъекта, отзыве согласия, невозможности последующего наблюдения или прекращения исследования спонсором. Показатели по Краткому опроснику оценки выраженности болевого синдрома - сокращенная (BPI SF), Краткому опроснику по утомляемости (BFI) и анкете EQ-5D-5L сообщаемых пациентом результатов лечения (PRO) будут по-прежнему собираться в течение фазы последующего наблюдения вплоть до 12 месяцев после прекращения лечения. В случае положительного результата исследования как по промежуточным анализам, так и по конечному анализу, все субъекты, находящиеся на фазе лечения, будут иметь возможность принять участие в открытой дополнительной фазе, что позволит субъектам получать активный лекарственный препарат (апалутамид) в течение приблизительно 3 лет.

Проводили/проведут мониторинг безопасности для субъектов, начиная с подписания информированного согласия и до истечения 30 дней после последнего введения дозы исследуемого лекарственного препарата. Нежелательные явления (НЯ), включая лабораторные НЯ, будут классифицированы и обобщены в соответствии с общими терминологическими критериями нежелательных явлений Национального института онкологии (NCI-CTCAE); версия 4.03). Корректировки доз будут проводить/проводили в соответствии с правилами корректировки доз, описанными в протоколе.

Схема плана исследования представлена на фиг. 1.

Исследуемая популяция.

Каждый потенциальный субъект удовлетворял всем из перечисленных ниже критериев для включения в исследование:

Обзор критериев соответствия пациента.

У соответствующих критериям пациентов должна быть документально диагностирована аденокарцинома предстательной железы и заболевание с отдаленными метастазами, документально подтвержденными  $\geq 1$  поражением по результатам сканирования костной ткани, с распространением на висцеральные ткани или лимфатический узел или без такового. У всех пациентов общее состояние по шкале Восточной объединенной онкологической группы (5-балльная шкала, где более высокий показатель соответствует большей инвалидизации) составляло 0 или 1. Пациенты были чувствительными к кастрации (т.е. пациенты, которые не получали ADT во время прогрессирования). Предыдущее лечение рака предстательной железы ограничивалось предшествующей терапией доцетакселом (максимум шесть циклов, без признаков прогрессирования во время лечения или до рандомизации), ADT в течение  $\leq 6$  месяцев для метастатического кастрационно-чувствительного рака предстательной железы или общей продолжительностью  $\leq 3$  лет для локализованного рака предстательной железы, один курс лучевой или хирургической терапии при симптомах, связанных с метастатическим заболеванием, а также другие локализованные виды лечения (например, радиационная терапия, простатэктомия), которые были завершены после  $\geq 1$  года до рандомизации. Пациентам, получавшим агонист гонадотропин-высвобождающего гормона за  $\leq 28$  дней до рандомизации, обязательно назначали антиандроген первого поколения (например, биклутамид, флутамид или нилутамид) в течение  $\geq 14$  дней до рандомизации. Перед рандомизацией прием антиандрогена следовало прекратить. Из исследования исключали пациентов с тяжелой стенокардией, инфарктом миокарда, застойной сердечной недостаточностью, артериальными/венозными тромбоэмболическими явлениями, наличием в анамнезе судорожных приступов или предрасположенности к ним, или с недавно отмечавшимися желудочковыми аритмиями.

Критерии включения.

Субъектом должен быть человек мужского пола в возрасте  $\geq 18$  лет (или в дееспособном возрасте для согласия в той юрисдикции, где проводят исследование).

Диагноз аденокарциномы предстательной железы, подтвержденный исследователем.

Заболевание с отдаленными метастазами, документально подтвержденными  $\geq 1$  поражением (-ями) костной ткани по результатам сканирования костной ткани с технецием-99m (99mTc), с распространением на висцеральные ткани или лимфатический узел или без такового. У субъектов с одним поражением костной ткани метастазирование в костную ткань должно быть подтверждено данными компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ).

У всех пациентов степень PS по Восточной объединенной онкологической группе (ECOG) составляла 0 или 1.

Андроген-депривационная терапия (т.е. медицинская или хирургическая кастрация) должна быть начата за  $\geq 14$  дней до рандомизации. Субъектам, начинающим принимать агонист GnRH за  $\leq 28$  дней перед рандомизацией, необходим обязательный прием антиандрогена первого поколения в течение  $\geq 14$  дней до рандомизации. Прием антиандрогена должен быть прекращен перед рандомизацией.

Субъекты были чувствительными к кастрации, и субъекты, которые получали лечение доцетакселом, должны соответствовать следующим критериям:

- a. Получали максимум 6 циклов терапии доцетакселом по поводу mCSPC.
- b. Получали последнюю дозу доцетаксела за  $\leq 2$  месяца до рандомизации.
- c. По проведенной исследователем оценке диагностической визуализации и PSA перед рандомизацией сохраняли ответ на лечение доцетакселом до стабильного заболевания или лучше.

В состоянии проглатывать таблетки исследуемого лекарственного препарата целиком.

Во избежание воздействия препарата через эякулят (даже у людей мужского пола после вазэктомии) субъекты должны использовать презерватив в процессе сексуальной активности во время приема исследуемого лекарственного препарата и в течение 3 месяцев после приема последней дозы исследуемого лекарственного препарата. Во время приема исследуемого лекарственного препарата и в течение 3 месяцев после последней дозы исследуемого лекарственного препарата донорство спермы не разрешено.

Каждый субъект должен подписать форму информированного согласия (ICF) с указанием того, что он понимает цели и процедуры, которые требуются для исследования, и добровольно участвует в исследовании. Субъект должен быть готов и в состоянии соблюдать указанные в настоящем протоколе запреты и ограничения.

Другие разрешенные формы предшествующего лечения mCSPC:

a. Максимум 1 курс радиационной терапии или хирургическое вмешательство при метастатическом заболевании и другие локализованные формы лечения, завершенные ранее  $>1$  года до рандомизации; радиационная терапия по поводу метастатических поражений должна быть завершена перед рандомизацией.

b.  $\leq 6$  месяцев терапии ADT перед рандомизацией для mCSPC или  $\leq 3$  лет общей продолжительности для локализованной предстательной железы.

Разрешенные предшествующие формы лечения для локализованного рака предстательной железы (все формы лечения должны были быть завершены за  $\geq 1$  год до рандомизации).

a. В сумме  $\leq 3$  года ADT.

b. Все другие формы предшествующей терапии, включая радиационную терапию, простатэктомию, иссечение лимфатических узлов и формы системной терапии.

Критерии исключения.

Любой потенциальный субъект, который соответствует любому одному из нижеприведенных критериев, был исключен из участия в исследовании.

Патологические наблюдения, соответствующие мелкоклеточной, протоковой или нейроэндокринной карциноме предстательной железы.

Установленные метастазы головного мозга.

Лимфатические узлы как единственная локализация метастазов.

Висцеральные (т.е. печень или легкие) метастазы как единственная локализация метастазов.

Любая перенесенная ранее злокачественная опухоль (исключения: надлежащее лечение базальноклеточного или плоскоклеточного рака кожи, поверхностного рака мочевого пузыря или любого другого рака *in situ* в настоящее время в состоянии полной ремиссии) за период  $\leq 5$  лет до рандомизации.

Клинические лабораторные показатели на фазе скрининга:

a. гемоглобин  $< 9,0$  г/дл;

b. нейтрофилы  $< 1,5 \times 10^9$ /л;

c. тромбоциты  $< 100 \times 10^9$ /л;

d. общий билирубин  $> 1,5$  x верхний предел нормы (ULN) [Примечание: у субъектов с синдромом Жильбера, если общий билирубин  $> 1,5$  x ULN, измерить прямой или свободный билирубин, и если прямой билирубин  $\leq 1,5$  x ULN, субъект может считаться соответствующим критериям];

e. аланинаминотрансфераза (АЛТ) или аспартатаминотрансфераза (АСТ)  $> 2,5$  x ULN;

f. сывороточный креатинин  $> 2,0$  x ULN;

g. сывороточный альбумин  $< 3,0$  г/дл.

Предшествующее лечение другими антиандрогенами следующего поколения (например, энзалутамид), ингибиторами CYP17 (например, ацетат абиратерона), иммунотерапией (например, сипулейцел-Т), радиофармацевтическими агентами или другими формами лечения рака предстательной железы, кроме перечисленных в критериях включения.

Начало лечения бисфосфонатом или деносуабом для лечения метастазов костной ткани за  $\leq 28$  дней до рандомизации.

Лекарственные средства, известные способностью снижать порог судорожных приступов, следует прекратить или заменить за  $\geq 28$  дней до рандомизации.

Введение других исследуемых терапевтических агентов, поддержка препаратами крови, поддержка факторами роста или инвазивная хирургическая процедура (кроме хирургической кастрации) за  $\leq 28$  дней до рандомизации или включения в проходящее в настоящее время экспериментальное исследование.

Продолжающаяся или предшествующая терапия противоэпилептическими лекарственными средствами для лечения судорожных приступов. Судорожные приступы в анамнезе или состоянии, которые могут предрасполагать к судорожным приступам (включая, без ограничений, предшествующее нарушение мозгового кровообращения, транзиторную ишемическую атаку или потерю сознания в течение 1 года до рандомизации, артериовенозная мальформация головного мозга; или внутричерепные новообразования, такие как шваннома или менингиома, вызывающая отек или объемное воздействие).

Существующие данные по любому из следующего:

a. Тяжелая/нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, симптоматическая застойная сердечная недостаточность, неконтролируемая гипертензия, клинически значимые артериальные или венозные тромбоэмболические явления (например, легочная эмболия) или клинически значимые желудочковые аритмии за  $\leq 6$  месяцев до рандомизации.

b. Желудочно-кишечные расстройства, влияющие на абсорбцию.

c. Активная инфекция, требующая системной терапии, например, связанная с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ).

d. Активный или симптоматический вирусный гепатит или хроническое заболевание печени; асцит или кровотечение вследствие дисфункции печени.

У субъекта отмечаются известные аллергии, гиперчувствительность или непереносимость апалутамида или его эксципиентов.

Любое состояние или ситуация, которые по мнению исследователя препятствуют участию в данном исследовании.

Назначение лечения.

Процедуры стратификации и рандомизации.

Субъектов стратифицировали по шкале Глисона при постановке диагноза ( $\leq 7$  или  $> 7$ ), региону (Северная Америка [СА] и Европейский союз [ЕС] или другие страны) и предшествующему применению доцетаксела (да или нет). Субъектов случайным образом распределяли в группу активного вещества или контрольную группу в соотношении 1:1. Рандомизацию балансировали за счет использования случайной

перестановки блоков. Интерактивная система веб-связи (IWRS) присваивала уникальный код лечения, который определял назначение лечения и соответствующий набор исследуемых препаратов для субъекта. Запрашивающая сторона использовала собственный идентификационный номер пользователя и персональный идентификационный номер при обращении к IWRS и впоследствии передавала соответствующие сведения о субъекте для уникальной идентификации субъекта.

Доза и способ введения.

Введение апалутамида.

Апалутамид вводили непрерывно, но для планирования оценок исследования и соблюдения схемы лечения цикл лечения устанавливали равным 28 дней. Субъектов случайным образом распределяли в соотношении 1:1 для получения либо апалутамида, либо соответствующего плацебо:

апалутамид 240 мг (4 таблетки x 60 мг); принимали перорально раз в день вне зависимости от приема пищи, или

плацебо (4 таблетки); принимали перорально раз в день вне зависимости от приема пищи.

При пропуске дозы апалутамида (или плацебо) ее исключали и не компенсировали или не принимали со следующей дозой на следующий день.

Введение АДТ.

Все субъекты, не проходившие хирургическую кастрацию, получали АДТ и оставались на постоянной схеме приема АДТ. Выбор GnRHа (агониста или антагониста) проводили по усмотрению исследователя. Дозирование (доза и частота введения) проводили в соответствии с информацией о назначении препарата.

Контроль токсических реакций и аллергической сыпи.

В таблице 1 обобщены изменения дозы апалутамида/плацебо для связанных с лекарственным препаратом токсических реакций. В отношении связанной с лекарственным препаратом аллергической сыпи можно также проводить корректировку дозы. После снижения дозы по причине связанной с лекарственным препаратом токсической реакции со спонсором обсуждали повторное повышение дозы.

Таблица 1

Корректировки доз апалутамида/плацебо

Тяжесть	Количество таблеток апалутамида/плацебо
1-я или 2-я степень	Без изменений или сохранение до возврата к исходному уровню
≥3-й степени	Сохранять до 1-й степени или исходного уровня, возобновлять при полной дозе
Повторение ≥3-й степени	Сохранять до 1-й степени или исходного уровня. Допускается 2 снижения дозы для рецидивирующей связанной с лечением токсической реакции (180 мг [3 таблетки]) и 120 мг [2 таблетки]). Прекратить, если токсическая реакция сохраняется после 2 снижений дозы.
Первое появление судорожных приступов любой степени или нейротоксической реакции 4-й степени	Прекратить
Примечание. Нежелательные явления классифицируют в соответствии с NCI-CTCAE, версия 4.03	

Если при кожной сыпи присутствуют любые признаки шелушения, поражения слизистой оболочки или пустул, прекращают прием дозы апалутамида/плацебо, субъекта направляли/направят к дерматологу на осмотр, и рекомендуется проведение биопсии кожи (в дополнение к изменениям дозы). При 3-й степени кожной сыпи или выше субъекту может быть предложено дать согласие на документальное подтверждение по фотографии с последующей оценкой дерматологом.

Предшествующая и сопутствующая терапия.

Разрешенные поддерживающие формы терапии.

Допускается применение поддерживающих лекарственных средств в соответствии с рекомендациями, принятыми в учреждении. В ходе исследования допускаются следующие формы поддерживающей терапии:

Для обезболивания допускается периодический короткий курс опиоидных анальгетиков.

Хирургические вмешательства и процедуры, такие как трансуретральная резекция предстательной железы (TURP) и установка мочеточниковых стентов для лечения осложнений, вызванных местным прогрессированием.

Бисфосфонаты и деносумаб для лечения метастазов костной ткани следует использовать в соответствии с их утвержденной для применения на рынке информацией, прилагаемой к лекарственному препарату. Субъекты должны получать неизменную дозу таких препаратов в течение ≥28 дней до рандомизации или согласиться не начинать такую терапию до документированного подтверждения прогрессирования по рентгенографическим данным. Допускается применение бисфосфонатов и

деносуаба в дозах для профилактики остеопороза.

Традиционные мультивитамины, селен и соевые биологические добавки.

Переливание крови и гемопоэтические факторы роста в соответствии с практическими руководящими указаниями учреждения (следует отметить, что поддержка препарата крови и поддержка факторами роста в период за  $\leq 28$  дней до рандомизации не допускаются).

Терапия иммуноглобулином для не связанного с раком лечения в соответствии с практическими руководящими указаниями учреждения.

Не разрешенные формы одновременной терапии.

В соответствии с эффектом для класса антагонисты AR ассоциировались с судорожными приступами из-за нецелевого механизма действия (ингибирование канала хлорида гамма-аминомасляной кислоты [GABA<sub>A</sub>]). Не разрешается прием лекарственных препаратов, для которых известная способность снижать порог судорожных приступов или вызывать судорожные приступы, и их репрезентативный перечень приведен ниже:

Атипичические антипсихотические препараты (например, клозапин, оланзапин, рисперидон, zipразидон);

бупропион;

литий;

меперидин (петидин);

фенотиазиновые антипсихотические препараты (например, хлорпромазин, мезоридазин, тиоридазин);

трициклические антидепрессанты (например, amitриптилин, дезипрамин, доксерпин, имипрамин, мапротилин, миртазапин);

аминофиллин/теофиллин.

К другим запрещенным формам терапии относятся следующие:

Исследуемые агенты;

абиратерона ацетат или другой ингибитор CYP17;

другие гормональные средства для лечения рака предстательной железы;

другие антинеопластические агенты;

радиационная терапия для новых болезненных поражений метастатического рака предстательной железы, которые отсутствовали при диагностической визуализации на исходном уровне;

ингибиторы 5- $\alpha$ -редуктазы;

химиотерапия;

иммунотерапия или вакциноотерапия для лечения рака;

другие антиандрогены (например, бикалутамид, нилутамид, флутамид, ацетат ципротерона, энзалутамид).

Бисфосфонаты или деносуаба для лечения метастазов костной ткани, если только такая терапия не была начата за  $>28$  дней до рандомизации, и субъекты получали стабильную дозу. Допускается применение бисфосфоната или деносуаба в дозах для профилактики остеопороза;

системное применение кетоконазола (или других лекарственных препаратов азола, таких как флуконазол или итраконазол);

диэтилстильбестрол (DES) или аналогичный препарат;

другие препараты, такие как гранаты или гранатовый сок, или пальма сереноа, которые, как считается, оказывают эндокринное воздействие на рак предстательной железы;

радиофармацевтические препараты, такие как стронций ( $^{89}\text{Sr}$ ) или самарий ( $^{153}\text{Sm}$ ), или подобные им аналоги, такие как радий-223 ( $^{223}\text{Ra}$ );

спиронолактон.

Ограничение на одновременное применение лекарственных средств.

Ниже перечислены наиболее важные случаи взаимодействия между лекарственными препаратами.

Активные индукторы CYP3A4: возможность взаимодействия между лекарственными препаратами для апалутамида не была клинически исследована. Следует в максимально возможной степени избегать применения активных индукторов CYP3A4 (например, фенитоин, карбамазепин, рифампин, рифабутин, рифапентин, фенобарбитал, эфавиренз, типранавир, зверобой);

апалутамид может также индуцировать CYP3A4; поэтому следует осторожно применять одновременно с субстратами CYP3A4 с узким терапевтическим индексом;

одновременно с апалутамидом следует с осторожностью применять активные ингибиторы CYP2C8 (например, гемфиброзил);

в ходе исследования не допускается длительное применение системно вводимых кортикостероидов.

При наличии клинических показаний допускается кратковременное применение ( $\leq 4$  недель, включая постепенное снижение дозы) и местное применение стероидов (например, ингаляционное, местное, офтальмологическое и внутрисуставное введение).

Оценки эффективности/конечные показатели.

Прогрессирование по рентгенографическим данным оценивали/оценят по повреждению мягких тканей по данным компьютерной томографии (КТ)/магнитно-резонансной томографии (МРТ) в соответствии с модифицированными критериями оценки объективного ответа при солидных опухолях (RECIST 1.1) или по прогрессированию поражения костной ткани по данным сканирования костной ткани. Данные о выживаемости собирали/будут собирать в течение всей фазы лечения и во время фазы последующего наблюдения.

Оценки.

Эффективность у пациентов оценивали в соответствии с модифицированными критериями оценки объективного ответа при солидных опухолях по версии 1.1 с применением компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии грудной клетки, брюшной полости и таза во время скрининга ( $\leq 6$  недель до рандомизации) и критериев рабочей группы 2 по раку предстательной железы на основании данных сканирования костной ткани во время циклов 3 и 5 и впоследствии во время каждого четвертого цикла. События прогрессирования оценивал исследователь. Для независимой центральной оценки случайно отбирали данные сканирования  $\sim 60\%$  пациентов. Нежелательные явления оценивали ежемесячно и определяли уровень в соответствии с общими терминологическими критериями нежелательных явлений Национального института онкологии, версия 4.0.3. Оценки FACT-P собирали на день 1 циклов 2-7, впоследствии через каждый второй цикл, на момент завершения лечения и каждые 4 месяца в течение периода до 1 года после прекращения лечения. Оценки BPI-SF собирали за 6 дней до цикла 1, впоследствии через каждый второй цикл, на момент завершения лечения и каждые 4 месяца в течение периода до 1 года после прекращения лечения.

Более конкретно, оценки эффективности включают следующее:

измерения опухолей (КТ или МРТ [брюшной полости, грудной клетки и таза], сканирование костной ткани  $^{99m}\text{Tc}$ ). В ходе всех оценок для отдельного субъекта следует применять одинаковые способы диагностической визуализации. Внеплановые оценки опухоли и соответствующую диагностическую визуализацию следует рассматривать, если регистрируют признаки, или симптомы указывают на прогрессирование заболевания, включая нарастающую боль по другой причине, ухудшение оценки функционального статуса по ECOG PS, или на основании результатов физического осмотра, согласующихся с прогрессированием заболевания.

Для независимой центральной оценки случайно отбирали данные сканирования приблизительно 60% пациентов.

Оценки уровня сывороточного PSA (выполняемые в центральной лаборатории).

Связанное со скелетом событие (SRE) определяют как возникновение симптоматического патологического перелома, компрессии спинного мозга, лучевой терапии кости или хирургического вмешательства на костной ткани.

Прогрессирование по боли определяют как увеличение на 2 пункта наибольшей интенсивности боли относительно исходного уровня по опроснику BPI-SF (позиция 3), наблюдаемой при 2 последовательных оценках с интервалом в  $\geq 4$  недели; при среднем показателе наибольшей интенсивности боли  $>4$  у субъектов без снижения приема опиоидов или начало постоянного приема опиоидов, в зависимости от того, что происходит раньше.

Результаты, полученные от пациентов.

Результаты, полученные от пациентов, включают использование различных опросников, включая Краткий опросник выраженности болевого синдрома - сокращенная форма (BPI-SF), регистрацию использования анальгетиков, Краткий опросник по утомляемости (BFI), функциональную оценку лечения рака предстательной железы (FACT-P) и EQ-5 D-5 L (стандартизованный показатель состояния здоровья, разработанный EuroQoL Group, чтобы обеспечить простой общий показатель состояния здоровья для клинической и экономической оценки (EuroQoL Group, 1990)). Данные опросников для результатов, полученных от пациентов, собирали/будут собирать в течение всего исследования, а также во время фазы последующего наблюдения (до 12 месяцев после прекращения лечения) и в ходе открытой дополнительной фазы.

Критерии ответа опухоли.

Ответ опухоли на лечение оценивали с использованием измерений диагностической визуализации в соответствии с определением в критериях оценки объективного ответа при солидных опухолях (RECIST 1.1). В настоящем исследовании RECIST модифицировали на основании критериев рабочей группы 2 по раку предстательной железы (PCWG2), которые специфичны для данной группы пациентов. Измерения простатоспецифического антигена оценивали в соответствии с критериями PCWG2. Исследователь оценивал показатель rPFS.

Эффективность для пациентов в персонифицированном исследовании оценивали в соответствии с модифицированными критериями оценки объективного ответа при солидных опухолях версии 1.1 и рабочей группы 2 по раку предстательной железы.2 Использовали следующие критерии прогрессирования рабочей группы 2 по раку предстательной железы:

PSA: первое увеличение на  $\geq 25\%$  относительно исходного уровня и на  $\geq 2$  нг/мл выше нижнего

уровне (подтвержденные вторым значением, полученным через 3 недели или более).

Поражения мягких тканей: в соответствии с критериями оценки объективного ответа при солидных опухолях с оговорками.

Диагностическая визуализация должна как минимум включать сканирование с помощью компьютерной томографии или магниторезонансной томографии; центры с соответствующими возможностями должны использовать эндоректальную магниторезонансную томографию или трансректальное ультразвуковое исследование.

Сообщать об изменениях в лимфатических узлах, только если на исходном уровне их диаметр был  $\geq 2$  см.

Регистрировать изменения в локализациях нодальной и висцеральной мягких тканях по отдельности.

Регистрировать полную ликвидацию заболевания в любой локализации по отдельности.

Подтвердить благоприятное изменение при втором сканировании.

Зарегистрировать изменения на каскадной диаграмме.

Прогрессирование при первой оценке должно быть подтверждено вторым сканированием через  $\geq 6$  недель.

Костная ткань: появление  $\geq 2$  новых поражений, и только для первой повторной оценки подтверждающее сканирование, проведенное через  $\geq 6$  недель, указывающее на минимум  $\geq 2$  новых поражений.

Конечные показатели.

Двойные основные конечные показатели.

Двойными основными конечными показателями были выживаемость без прогрессирования по рентгенографическим данным (rPFS) и общая выживаемость (OS).

Вторичные конечные показатели.

Вторичными конечными показателями было время до цитотоксической химиотерапии, время до прогрессирования по боли, оцениваемое по Краткому опроснику оценки выраженности болевого синдрома - сокращенная форма (BPI-SF; наибольшую интенсивность боли [позиция 3] использовали в качестве конечного показателя для времени до прогрессирования по боли; диапазон пунктов от 0 до 10, причем более низкие показатели соответствуют меньшим уровням интенсивности боли; изменение на 2 было минимально значимым различием), время до постоянного применения опиоидов и время до связанного со скелетом события. Был запланирован заранее определенный анализ подгрупп на основании данных пациентов с низко- или высокообъемным метастатическим кастрационно-чувствительным раком предстательной железы, и оценка результатов лечения в этих группах представляла собой вторичную цель. Определение высокообъемного заболевания было адаптировано из Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. N Engl J Med 2015;373:737-46 следующим образом: 1) висцеральные метастазы и  $\geq 1$  поражения костной ткани, или 2)  $\geq 4$  поражений костной ткани, при этом  $\geq 1$  вне пределов аксиального скелета. Малообъемное заболевание определялось как наличие поражений костной ткани, не соответствующих определению высокообъемного заболевания.

Поисковые конечные показатели.

Поисковые конечные показатели включали время до прогрессирования простатоспецифического антигена (PSA), вторую выживаемость без прогрессирования и время до прогрессирования местных симптомов. Время до второй выживаемости без прогрессирования определяли как время от даты рандомизации до первого проявления определяемого исследователем прогрессирования заболевания (прогрессирование PSA, прогрессирование по диагностической визуализации или клиническое прогрессирование), в то время как пациент получал первую последующую терапию рака предстательной железы, или до смерти по любой причине, в зависимости от того, что произойдет раньше. Результаты, полученные от пациентов, в отношении связанного со здоровьем качества жизни оценивали по опроснику функциональной оценки лечения рака предстательной железы (FACT-P). Необработанные показатели FACT-P находятся в диапазоне от 0 до 156, причем более высокие значения обозначают более благоприятное связанное со здоровьем качество жизни. Минимально значимым различием является изменение общего показателя FACT-P от 6 до 10 пунктов.

Фармакокинетические оценки группы.

Собирали/будут собирать остаточные пробы для ФК. Пробы крови до введения дозы для анализа концентраций апалутамида и активного метаболита (JNJ-56142060) отбирали/будут отбирать в день 1 циклов 2, 3, 4, 5 и 6.

Дополнительное исследование ФК лейпролида.

Необязательные пробы для ФК собирали/будут собирать у по меньшей мере 60 субъектов, давших согласие (в выборочных странах), которые получали или будут получать ацетат лейпролида в качестве GnRHа на момент рандомизации. Пробы отбирали/будут отбирать в день 1 циклов 1, 3, 4, 5 и 6 для анализа концентраций лейпролида и тестостерона.

Оценки биомаркеров.

Уровень ДНК в кровотоке по результатам анализа плазмы использовали/будут использовать для оценивания наличия мутации F876L андрогенного рецептора (AR), а ДНК в цельной крови или плазме - для оценивания других маркеров, которые могут быть связаны с резистентностью к апалутамиду. Фиксированные в формалине и залитые в парафине (FFPE) блоки опухоли или микропрепараты опухоли собирали/будут собирать для оценки экспрессии мРНК для генов, определяющих сигнализацию AR, для сравнения биологических основ высоко- и малообъемного заболевания с результатами, а также для оценки экспрессии иммунных маркеров, таких как OX40, GITR и FOXP3.

Оценки безопасности.

Оценки безопасности включают НЯ, измерения основных показателей жизнедеятельности (артериальное давление), физические осмотры, ECOG PS и клинические лабораторные тесты, включая, без ограничений, развернутый клинический анализ крови, развернутый биохимический анализ крови, пробу функции печени и липидограмму натошак. В случае дополнительного мониторинга безопасности по мере необходимости выполняли/будут выполнять внеплановые лабораторные оценки. Основные показатели жизнедеятельности и общее состояние по шкале Восточной объединенной онкологической группы оценивали при скрининге и при каждом плановом визите в ходе лечения. Безопасность оценивали постоянно, и нежелательные явления классифицировали в соответствии с общими терминологическими критериями нежелательных явлений Национального института онкологии, версия 4.0.3. Оценки FACT-P собирали на день 1 циклов с 1 по 7, впоследствии через каждый второй цикл, на момент завершения лечения и каждые 4 месяцев в течение периода до 1 года после прекращения лечения.

Электрокардиограмма (ЭКГ).

Электрокардиограммы (ЭКГ) (12 отведений) записывали при скрининге.

Основные показатели жизнедеятельности.

При скрининге регистрировали температуру тела, частоту сердечных сокращений, частоту дыхания и артериальное давление. Во время всех других визитов будут измерять только артериальное давление.

Физический осмотр.

Физические осмотры при скрининге как минимум включали общий внешний вид субъекта, рост, массу тела, обследование кожи, ушей, носа, горла, легких, сердца, брюшной полости, конечностей, мышечно-скелетной системы, лимфатической системы и нервной системы. Во время фазы лечения и во время визита в конце курса лечения необходимо было проводить ограниченный физический осмотр, определяемый симптомами, и оценивание веса.

Степень PS по восточной объединенной онкологической группе (ECOG).

Когда запланировано, до проведения любых других процедур, назначенных на тот же день, так же как и в случае опросников PRO, оценивали ECOG PS.

Завершение/прекращение участия в исследовании субъектом.

Завершение участия.

Будет считаться, что субъект завершил исследование, если он умер до конца исследования, или же не утрачена возможность последующего наблюдения, или до конца исследования не было отозвано согласие.

Прекращение приема апалутамида.

Если субъекту необходимо прекратить прием исследуемого лекарственного препарата до прогрессирования заболевания, это не приводит к автоматическому исключению субъекта из исследования. Если у субъекта отмечается прогрессирование по рентгенографическим данным без клинического прогрессирования, и альтернативная терапия не начинается, лечение может продолжаться, пока не будет наблюдаться клиническое прогрессирование; Следует принять все возможные меры для регистрации прогрессирования по рентгенографическим данным даже у субъектов, для которых получены свидетельства клинического прогрессирования.

Вместе с тем исследуемое лечение субъекта необходимо прекратить в следующих случаях:

Клиническое прогрессирование определяется как:

Ухудшение степени ECOG PS до 3 или выше (связано с прогрессированием рака предстательной железы).

Возникает необходимость инициирования любого из приведенного ниже из-за прогрессирования опухоли (даже в отсутствие рентгенографических признаков заболевания).

Запланирована последующая противораковая терапия по поводу метастатического рака предстательной железы.

Радиационная терапия поражения(-ий) вследствие метастатического рака предстательной железы (паллиативное облучение поражений, наблюдавшихся на исходном базовом уровне, не будет рассматриваться как клиническое прогрессирование).

Хирургические вмешательства по поводу осложнений вследствие прогрессирования метастатического рака предстательной железы.

Необходимость постоянного приема опиоидных анальгетиков: для субъектов, начинающих

исследование без приема опиоидов, постоянный прием опиоидов определяется как введение опиоидных анальгетиков, продолжающееся в течение  $\geq 3$  недель для пероральных составов или  $\geq 7$  дней для составов, не предназначенных для перорального введения. Для субъектов, начинающих исследование и уже принимающих опиоиды, постоянный прием опиоидов определяется как увеличение общей суточной дозы опиоидных анальгетиков на  $\geq 30\%$  в течение  $\geq 3$  недель для пероральных составов или  $\geq 7$  дней для составов, не предназначенных для перорального введения.

Более 2 снижений уровня дозы вследствие связанных с лечением НЯ 3-й степени или выше (табл. 1).

Судорожные приступы любой степени или нейротоксическая реакция 4-й степени.

Субъекты, для которых по любой причине были раскрыты сведения о назначенном лечении, кроме рекомендации IDMC, раскрыть сведения об исследовании.

Исследователь полагает, что по соображениям безопасности (например, НЯ) в интересах субъекта прекратить исследуемое лечение.

Необходимо принять все возможные меры, чтобы провести оценку прогрессирования по рентгенографическим данным в момент прекращения лечения или визита конце курса лечения. Прием исследуемого лекарственного препарата продолжался/будет продолжаться для субъектов с возрастающими значениями PSA в отсутствие прогрессирования по рентгенографическим данным или клинического прогрессирования. Несмотря на то что в настоящем исследовании выполняли последовательные измерения PSA, прогрессирование или изменение значений PSA не использовали в качестве единственного показателя прогрессирования заболевания или прекращения лечения. Если субъект прекращает прием исследуемого лекарственного препарата, но не отзывает согласие на последующее наблюдение, плановые оценки следует продолжать в соответствии с фазой последующего наблюдения в графике проведения мероприятий.

Статистические способы.

Обзор.

Клиническое исследование, приведенное в настоящем документе в качестве примера, предназначалось для включения в исследование  $\approx 1000$  пациентов. Сначала проверяли выживаемость без прогрессирования по рентгенографическим данным. Если она была статистически значимой, полученную величину альфа использовали для расчета общей выживаемости по способу возврата в исходное состояние. Ошибка I рода предполагалась в целом равной 5%. Чтобы обеспечить по меньшей мере 85% возможности регистрировать отношение рисков 0,67 с двусторонним уровнем значимости 0,005 требовалось 368 событий выживаемости без прогрессирования по данным диагностической визуализации. Для конечного анализа общей выживаемости требовалось 410 смертельных исходов, чтобы обеспечить  $\approx 80\%$  возможности регистрировать отношение рисков 0,75 с двусторонним уровнем значимости 0,045. Анализ общей выживаемости включал последовательную организацию группы с затратной альфа-функцией, которую рассчитывали как степенные границы Ванга-Циатиса с параметром формы 0,2. Для общей выживаемости планировали проведение двух промежуточных анализов. По результатам оценки было показано, что первый промежуточный анализ будет включать  $\approx 50\%$  от общего количества необходимых событий для общей выживаемости на момент первичного анализа выживаемости без прогрессирования по рентгенографическим данным. Уровень альфа для промежуточного анализа общей выживаемости составлял 0,009 при общем двустороннем уровне значимости 0,045. Анализы подгрупп определяли заранее для оценивания стабильности эффекта лечения. Если двойные первичные конечные показатели были статистически значимыми, оценку вторичных конечных показателей выполняли в следующем иерархическом порядке в каждом случае с общим двусторонним уровнем значимости  $\alpha=0,05$ : 1) время до цитотоксической химиотерапии, 2) время до прогрессирования по боли, 3) время до постоянного применения опиоидов, 4) время до связанного со скелетом события. Информация о пациентах и исходные характеристики обобщали с помощью описательной статистики. Первичным статистическим способом для сравнения конечных показателей по времени до наступления события служил стратифицированный логранговый критерий в соответствии с факторами стратификации. Для оценивания переменных времени до наступления события и определения отношений рисков и связанных с ними доверительных интервалов использовали способ множительной оценки Каплана-Мейера и модель пропорциональных рисков Кокса.

Анализ групп.

Для первичного анализа групп используют группу с назначенным лечением (ITT), в которую включены все рандомизированные субъекты. Группу ITT использовали для анализа распределения и эффективности субъектов. В группу безопасности включены все субъекты, получавшие по меньшей мере 1 дозу исследуемого лекарственного препарата по мере лечения.

Определение размера выборки.

Для данного исследования ошибка I рода предполагалась в целом равной 5%. В настоящем исследовании используют комбинированные основные конечные показатели gPFS и OS с уровнем значимости 0,005, присваиваемым конечному показателю gPFS, а для OS - 0,045. Исследование считается успешным, если по меньшей мере один из двух комбинированных основных конечных показателей является статистически значимым.

Способ возврата в исходное состояние использовали для восстановления уровня альфа для выживаемости без прогрессирования по рентгенографическим данным до общей выживаемости, если выживаемость без прогрессирования по рентгенографическим данным была статистически значимой. По оценкам  $\approx 50\%$  (205) от общего числа необходимых событий для анализа общей выживаемости наблюдались бы при первичном анализе выживаемости без прогрессирования по рентгенографическим данным. Уровень альфа для промежуточного анализа общей выживаемости составлял 0,009 при общем двустороннем уровне значимости 0,045. Дополнительный анализ подгрупп пациентов с высоко- или малообъемным заболеванием при анализе общей выживаемости проводили без заданной затратной альфа-функции. Если двойные первичные конечные показатели общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования по рентгенографическим данным были статистически значимыми, оценку вторичных конечных показателей выполняли в следующем иерархическом порядке в каждом случае с общим двусторонним уровнем значимости  $\alpha=0,05$ : 1) время до начала цитотоксической химиотерапии, 2) время до прогрессирования по боли, 3) время до постоянного применения опиоидов, 4) время до связанного со скелетом события. Информация о пациентах и исходные характеристики обобщали с помощью описательной статистики. Для оценивания переменных времени до наступления события и определения отношений рисков и связанных с ними доверительных интервалов использовали способ множительной оценки Каплана-Мейера и модель пропорциональных рисков Кокса. Для анализов без прогрессирования по рентгенографическим данным пациентов без признаков прогрессирования по рентгенографическим данным или летального исхода или пациентов, исключенных из исследования или получавших новую последующую противораковую терапию без документально подтвержденного прогрессирования заболевания, цензурировали на дату последней оценки опухоли, а пациентов без оценки опухоли после начала исследования опухоли цензурировали на дату рандомизации.

В соответствии с проведенными оценками для обеспечения по меньшей мере 85% возможностей для определения отношения рисков (HR), равного 0,67 (медиана rPFS по 20 месяцам в контрольной группе [ADT] по сравнению с 30 месяцами в группе лечения апалутамидом с ADT), при двустороннем уровне значимости 0,005 требовалось приблизительно 368 событий rPFS. Исследование также обеспечит достаточный уровень возможности (приблизительно 80%) для определения HR, равного 0,75, в комбинированном основном конечном показателе OS в предположении медианного значения OS, равного 44 месяцам, для контрольной группы (ADT). Для регистрации предполагаемого HR при двустороннем уровне значимости 0,045 с продолжительностью участия приблизительно 30 месяцев (приблизительно 1000 субъектов) необходимо будет приблизительно 410 летальных исходов. Для 410 летальных исходов общая продолжительность исследования будет составлять приблизительно 54 месяца.

Анализ эффективности.

Для оценивания переменных времени до наступления события и определения HR в рамках с ними доверительных интервалов будут применять способ множительной оценки Каплана-Мейера и модель пропорциональных рисков Кокса.

Промежуточный анализ.

Для комбинированного первичного конечного показателя OS планируют провести 2 промежуточных анализа для данного исследования после наблюдения приблизительно 60% (~246 событий) и приблизительно 75% (~308 событий) от общего числа требуемых (410) событий. Проведение первого промежуточного анализа OS может происходить одновременно с первичным анализом rPFS. Вместе с тем такой анализ можно выполнять в другое время, если количество смертельных событий, необходимых для достоверного промежуточного анализа OS, потребует продолжительной задержки при анализе конечного показателя rPFS. Для конечного показателя rPFS промежуточный анализ не планируется.

ФК и ФД-анализ для групп.

Анализ ФК для групп по данным зависимости концентрации апалутамида в плазме от времени будут выполнять с использованием нелинейного моделирования смешанных эффектов. При наличии достаточного количества данных можно также анализировать взаимосвязь воздействия апалутамида и активного метаболита (JNJ-56142060) для оценивания эффективности и НЯ.

Анализ ФК лейпролида.

Описательная статистика данных ФК для лейпролида будет обобщена по группам лечения (с апалутамидом или плацебо) и дозе ацетата лейпролида. Будут выполнять статистический анализ для сравнения концентраций лейпролида при монотерапии или в комбинации с апалутамидом. Процентная доля субъектов с уровнями тестостерона  $< 50$  нг/дл будет обобщена и описана в группах лечения.

Анализ биомаркеров.

Связи биомаркеров с клиническим ответом или конечными показателями времени до наступления события можно оценивать с помощью соответствующих статистических способов (таких как дисперсионный анализ [ANOVA], категоричная модель или модель выживаемости) в зависимости от конечного показателя.

## Анализ безопасности.

Оцениваемыми параметрами безопасности являются частота и интенсивность НЯ, связанных с лечением, клинически значимые изменения в результатах физического осмотра субъекта, измерение основных показателей жизнедеятельности и результаты клинических лабораторных исследований. Данные о воздействии исследуемого препарата и причинах прекращения исследуемого лечения будут приведены в таблице.

## Результаты.

## Обзор.

Пятьсот двадцать пять (525) пациентов были рандомизированы для введения апалутамида с ADT, а 527 - для плацебо с ADT. Медианный возраст составлял 68 лет; для 8% ранее проводили лечение локализованного заболевания; 11% получали предшествующую терапию доцетакселом; у 63% наблюдалось высокообъемное, а у 37% - малообъемное заболевание. При первом промежуточном анализе при медианном последующем наблюдении на момент 22,7 месяца апалутамид значительно повышал выживаемость без прогрессирования по рентгенографическим данным (отношение рисков [HR], 0,48; 95% доверительный интервал [ДИ], от 0,39 до 0,60;  $P < 0,0001$ ), при 52% снижении риска прогрессирования по рентгенографическим данным или летальных исходов. Общая выживаемость при введении апалутамида также повышалась, со снижением риска смерти на 33% (HR, 0,67; 95% ДИ, от 0,51 до 0,89;  $P = 0,0053$ ). Значения частоты нежелательных явлений 3/4 степени для групп апалутамида и плацебо были одинаковыми. Независимый комитет по мониторингу данных рекомендовал раскрытие сведений, чтобы дать возможность пациентам, получающим плацебо, перейти на прием апалутамида. Добавление апалутамида к ADT существенно повышало общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования по рентгенографическим данным для пациентов с метастатическим кастрационно-чувствительным раком предстательной железы, и при этом профиль побочных эффектов не отличался от профиля группы плацебо с ADT.

## Пациенты.

Пятьсот двадцать пять (525) пациентов были рандомизированы для введения апалутамида, а 527 - для плацебо (фиг. 1). На момент прекращения сбора данных для первого предварительно заданного промежуточного анализа и после 83 и 117 летальных исходов в группах апалутамида и плацебо соответственно, медианное время последующего наблюдения составляло 22,7 месяца. Медианное число проведенных циклов составило 23 для апалутамида и 19 для плацебо (диапазон от 1 до 37 в каждой группе). Медианная продолжительность лечения составляла 20,5 месяца для апалутамида и 18,3 месяца для плацебо. 66% и 46% пациентов в группах апалутамида и плацебо соответственно оставались на дате окончания регистрации клинических показателей лечения. Всего 45 пациентов во всех группах отозвали согласие на исследуемое лечение. Для этих пациентов проводили последующее наблюдение на предмет выживаемости и вторичных конечных показателей, поэтому их данные не исключали. Было невозможно продолжать последующее наблюдение всего 39 пациентов, или они отозвали согласие на дальнейший сбор данных; данная информация иным образом не отражается на фиг. 1.

Информацию о пациентах и исходные характеристики заболевания хорошо сбалансированы (табл. 2). У пациентов был впервые обнаруженный метастатический кастрационно-чувствительный рак предстательной железы или рецидивирующее метастатическое заболевание после первоначальной постановки диагноза локализованного заболевания; у большинства было впервые обнаруженное метастазирующее заболевание. Предшествующие формы терапии рака предстательной железы перечислены в табл. 3.

Таблица 2

Информация о пациентах и исходные характеристики заболевания		
	Апалутамид (n=525)	Плацебо (n=527)
Возраст, медиана - год (диапазон)	69 (45-94)	68 (43-90)
Возраст (годы) - числ. (%)	149 (28,4)	182 (34,5)
<65	136 (25,9)	108 (20,5)
от 65 до 69	107 (20,4)	124 (23,5)
от 70 до 74	133 (25,3)	113 (21,4)
≥75		
Раса - числ. (%)	354 (67,4)	365 (69,3)
Европеоиды	119 (22,7)	110 (20,9)
Азиаты	10 (1,9)	9 (1,7)
Черные или афроамериканцы	6 (1,1)	13 (2,5)
Американские индейцы или аборигены	11 (2,1)	8 (1,5)
Аляски	24 (4,6)	22 (4,2)
Не сообщено	1 (0,2)	0

Другие Комбинированная		
Показатель ECOG PS - числ. (%)	n=525	n=527
0	328 (62,5)	348 (66,0)
1	197 (37,5)	178 (33,8)
2	0	1 (0,2)
Индекс Глисона при первоначальном диагнозе - числ. (%)	n=525	n=527
<7	41 (7,8)	39 (7,4)
7	133 (25,3)	130 (24,7)
>7	351 (66,9)	358 (67,9)
Опухоль, лимфатический узел, стадия метастазирования при первоначальном диагнозе - числ. (%)	n=525	n=527
T0	1 (0,2)	0
T1	41 (7,8)	27 (5,1)
T2	146 (27,8)	110 (20,9)
T3	210 (40,0)	225 (42,7)
T4	76 (14,5)	105 (19,9)
TX	51 (9,7)	60 (11,4)
N0	212 (40,4)	216 (41,0)
N1	199 (37,9)	184 (34,9)
NX	114 (21,7)	127 (24,1)
M0	85 (16,2)	59 (11,2)
M1	411 (78,3)	441 (83,7)
MX	29 (5,5)	27 (5,1)
Объем заболевания - числ. (%)	200 (38,1)	192 (36,4)
Низк.	325 (61,9)	335 (63,6)
Высок.		
Степень заболевания при регистрации в исследовании - числ. (%)	525 (100,0)	527 (100,0)
Кости	289 (55,0)	269 (51,0)
Только костная ткань	199 (37,9)	219 (41,6)
Лимфатический узел	56 (10,7)	72 (13,7)
Висцеральные и костные ткани	47 (9,0)	64 (12,1)
Легкое	12 (2,3)	13 (2,5)
Печень	22 (4,2)	27 (5,1)
Мягкие и костные ткани		
Медианное время от первоначального диагноза до рандомизации (диапазон) - мес.	4,1 (0,5-222,9)	4,0 (0,7-341,4)
Предшествующая терапия доцетакселом - числ. (%)	58 (11,0)	55 (10,4)
Да*	467 (89,0)	472 (89,6)
Нет		
Медианное число циклов доцетаксела у пациентов с предшествующей терапией доцетакселом	6	6
Предшествующая терапия локализованного рака предстательной железы - числ. (%)	94 (17,9)	79 (15,0)
Простатэктомия или радиотерапия	26 (5,0)	27 (5,1)
Только простатэктомия	47 (9,0)	39 (7,4)
Только радиотерапия	21 (4,0)	13 (2,5)
Простатэктомия и радиотерапия		
Медианный PSA (диапазон) - мкг/л	5,97 (0-2682)	4,02 (0-2229)
Медианный уровень лактатдегидрогеназы (LDH) (диапазон) - ед./л	178 (88-1248)	179 (85-1514)

Медианная щелочная фосфатаза (диапазон) - ед./л	98 (26-5193)	94 (32-3892)
Средний исходный показатель боли по BPI-SF† - числ. (%)	198 (37,7)	200 (38,0)
0 (без боли)	195 (37,1)	207 (39,3)
1-3 (слабая боль)	98 (18,7)	95 (18,0)
4-7 (умеренная боль)	12 (2,3)	11 (2,1)
8-10 (сильная боль)		
Медианный исходный уровень суммарной оценки FACT-P‡	113	113

ECOG PS, общее состояние по шкале Восточной объединенной онкологической группы; FACT-P, функциональная оценка лечения рака предстательной железы; PSA, простатоспецифический антиген.

\*На момент постановки диагноза 27 пациентов (46,6%) в группе апалутамида и 22 пациентов (40,0%) в группе плацебо были N1.

†Диапазон пунктов от 0 до 10, причем более низкие показатели соответствуют меньшим уровням интенсивности боли; минимально значимым различием было изменение на 2.<sup>1</sup>

‡Показатели находятся в диапазоне от 0 до 156, причем более высокие значения указывают на более благоприятное связанное со здоровьем качество жизни. Минимальным значимым различием является изменение общего показателя FACT-P от 6 до 10 пунктов.

Предшествующие формы терапии рака предстательной железы перечислены в табл. 3.

Таблица 3

Предшествующая терапия рака предстательной железы		
	Апалутамид (n=525)	Плацебо (n=527)
Простатэктомия или радиотерапия - числ. (%)	94 (17,9)	79 (15,0)
Только простатэктомия	26 (5,0)	27 (5,1)
Только радиотерапия	47 (9,0)	39 (7,4)
Простатэктомия и радиотерапия	21 (4,0)	13 (2,5)
Гормональная терапия - числ. (%)	525 (100)	527 (100)
Антиандроген первого поколения	352 (67,0)	361 (68,5)
Агонист гонадотропин-высвобождающего гормона	462 (88,2)	455 (86,3)
Антагонист гонадотропин-высвобождающего гормона	56 (10,7)	53 (10,1)
Двусторонняя орхиэктомия	33 (6,3)	40 (7,6)
Доцетаксел - числ. (%)	58 (11,0)	55 (10,4)
Вандетаниб - числ. (%)	1 (0,2)	0

Двойные первичные конечные показатели.

Выживаемость без прогрессирования по рентгенографическим данным и общая выживаемость.

Наблюдали 365 событий прогрессирования по рентгенографическим данным (134 в группе апалутамида, 231 в группе плацебо). Частота отсутствия событий за 24 месяца составляла 68% в группе апалутамида и 48% в группе плацебо. Лечение апалутамидом значительно повышало выживаемость без прогрессирования по рентгенографическим данным (HR, 0,48; ДИ 95%, от 0,39 до 0,60; P<0,0001), при 52% снижении риска прогрессирования по рентгенографическим данным или летальных исходов (фиг. 2A). При таком конечном анализе выживаемости без прогрессирования по рентгенографическим данным медианное значение для апалутамида не было достигнуто, а для плацебо составило 22,1 месяца. Влияние апалутамида на выживаемость без прогрессирования по рентгенографическим данным было стабильно

благоприятным для всех проанализированных подгрупп (фиг. 2B), в том числе для предшествующего применения доцетаксела и объема заболевания. Независимая центральная оценка дополнительно подтвердила представленную исследователем оценку прогрессирования по рентгенографическим данным (уровень совпадения, 85%).

Лечение апалутамидом значительно повышало общую выживаемость (частота отсутствия событий за 24 месяца составляла 82% и 74% в группах апалутамида и плацебо соответственно; отношение рисков [HR], 0,67; 95% доверительный интервал [ДИ], 0,51-0,89; P=0,0053), при 33% снижении риска летальных исходов (фиг. 3A). Влияние лечения на общую выживаемость было стабильно более благоприятным для апалутамида по сравнению с плацебо, при этом не отмечалось различий в эффекте апалутамида в отношении объема заболевания (фиг. 3B).

Вторичные конечные показатели.

Время до цитотоксической химиотерапии значительно повышалось при использовании апалутамида по сравнению с плацебо (табл. 4, фиг. 4). На основании предварительно запланированной иерархической последовательности испытаний проверяли время до прогрессирования по боли и, поскольку этот показатель не достиг статистической значимости, формальные тесты для дополнительных вторичных конечных показателей не проводили.

Таблица 4

Заранее заданные вторичные и поисковые конечные показатели эффективности

Конечный показатель	Апалутамид (n=525)	Плацебо (n=527)	Отношение рисков (ДИ 95%)	P-значение, стратифицир ованный логранговый тест
<b>Вторичные конечные показатели</b>				
Медианное время до цитотоксической химиотерапии - мес.	Н/О	Н/О	0,39 (0,27-0,56)	<0,0001
Медианное время до прогрессирования по боли* - мес.	Н/О	Н/О	0,83 (0,65-1,05)	0,1173†
Медианное время до постоянного применения опиоидов - мес.	Н/О	Н/О	0,77 (0,54-1,11)	-
Медианное время до связанных со скелетом событий‡ - мес.	Н/О	Н/О	0,80 (0,56-1,15)	-
<b>Другие клинически значимые конечные показатели</b>				
Медианное время до прогрессирования симптомов - мес.	Н/О	Н/О	1,20 (0,71-2,02)	
Медианное время до прогрессирования PSA - мес.	Н/О	12,91	0,26 (0,21-0,32)	
Медианная вторая выживаемость без прогрессирования - мес.	Н/О	Н/О	0,66 (0,50-0,87)	

Н/О, не подлежит оценке.

\*Прогрессирование по боли определяли по сообщениям пациента с наибольшей интенсивностью боли по BPI-SF (позиция 3). Диапазон пунктов от 0 до 10, причем более низкие показатели соответствуют меньшим уровням интенсивности боли; минимально значимым различием было изменение на 2.

†Вторичные конечные показатели тестировали в предварительно запланированной иерархической последовательности. Если оказывалось, что время до прогрессирования по боли существенно не повышалось при введении апалутамида, дополнительные вторичные конечные показатели формально не тестировали.

‡Связанные со скелетом события (SRE) определяют как возникновение симптоматического патологического перелома, компрессии спинного мозга, лучевой терапии кости или хирургического вмешательства на костной ткани.

Другие клинически значимые конечные показатели.

Медианное время до прогрессирования PSA было более благоприятным при приеме апалутамида по

сравнению с плацебо (фиг. 5, таблица 4), а PSA достигал необнаружимых уровней ( $PSA < 0,2$  нг на мл) у 68% и 29% пациентов в группах апалутамида и плацебо соответственно. 87 и 190 пациентов в группах апалутамида и плацебо соответственно получали последующее лечение рака предстательной железы (первые формы терапии, описанные в табл. 5). Медианная вторая выживаемость без прогрессирования заболевания повышалась при использовании апалутамида по сравнению с плацебо (табл. 4; фиг. 6). Отмечалось незначительное число событий, отсутствовали различия между группами по времени до прогрессирования местных симптомов (табл. 4). Анализ изменения FACT-P относительно исходного уровня с использованием модели повторных измерений со смешанными эффектами показал сохранение связанного со здоровьем качества жизни и отсутствие различий между группами (фиг. 7).

Таблица 5

Первая последующая системная терапия рака предстательной железы		
	Апалутамид (n=525)	Плацебо (n=527)
Пациенты, прекратившие лечение по любой причине* и выжившие (знаменатель для расчетов первой последующей терапии приведен ниже) - числ.	170 (%)	271 (%)
Пациенты, прекратившие лечение из-за прогрессирования заболевания - числ. (%)	99 (18,9)	227 (43,1)
Пациенты с нежелательными явлениями как основная причина прекращения лечения - числ. (%)	39 (7,4)	17 (3,2)
Пациенты с нежелательными явлениями, приводящими к прекращению применения - числ. (%)	42 (8,0)	28 (5,3)
Пациенты с продлевающей жизнь последующей терапией рака предстательной железы† - числ. (%)	87 (63)	190 (78)
Пациенты, получающие последующую системную терапию по поводу рака предстательной железы на момент прекращения сбора данных‡ - числ. (%)	87 (51,2%)	190 (70,1%)
Первая последующая терапия		
Гормональная терапия - числ. (%)		
Ацетат абиратерона и преднизон	44 (25,9)	98 (36,2)
Бикалутамид	21 (12,4)	45 (16,6)
Энзалутамид	16 (9,4)	31 (11,4)
Энзалутамид	3 (1,8)	17 (6,3)
Прочее‡	4 (2,4)	5 (1,8)
Химиотерапия - числ. (%)		
Доцетаксел	35 (20,6)	73 (26,9)
Доцетаксел	29 (17,1)	67 (24,7)
Кабазитаксел	1 (0,6)	2 (0,7)
Прочее§	5 (2,9)	4 (1,5)
Другая терапия - числ. (%)		
Радий-223	8 (4,7)	19 (7,0)
Радий-223	2 (1,2)	4 (1,5)
Сипулейцел-Т	2 (1,2)	5 (1,8)
Прочее**	4 (2,4)	10 (3,7)

\*Возможными причинами прекращения лечения были прогрессирование заболевания,

нежелательное явление, отказ пациента, смерть, решение врача и нарушение протокола.

†Включая доцетаксел, ацетат абиратерона и преднизон, энзалутамид, кабазитаксел, радий-223 и сипулейцел-Т.

‡Данные некоторых пациентов были раскрыты после прекращения исследования и до начала первой последующей терапии для включения в последующее клиническое исследование.

§Включая диэтилстильбестрол, флутамид и ципротерон.

\*\*Включая этопозид, паклитаксел, эстрамустин, карбоплатин и цисплатин.

\*\*\*Включая золедроновую кислоту, клодронат, преднизолон и преднизон.

Безопасность.

В таблице 6 представлены наиболее распространенные связанные с лечением нежелательные явления. Значения частоты явлений 3-й и 4-й степени (42,2% в группе апалутамида; 40,8% в группе плацебо) и серьезных нежелательных явлений (19,8% в группе апалутамида; 20,3% в группе плацебо) не различались между группами. Большинство случаев прекращения лечения были результатом прогрессирующего заболевания (99 [19%] апалутамида; 227 [43%] плацебо; таблица 5). нежелательные явления привели к прекращению лечения (42 (8,0%) пациентов в группе апалутамида и 28 (5,3%) в группе плацебо (табл. 7). Десять (1,9%) и 16 (3,0%) пациентов в группах апалутамида и плацебо соответственно умерли вследствие нежелательного явления (табл. 8). Сыпь любой степени была более распространена среди пациентов, получавших апалутамид, чем плацебо (27,1% и 8,5% соответственно; таблица 6), а наиболее распространенным явлением, которое считается связанным с апалутамидом, была сыпь любого типа (6,3%). Гипотиреоз регистрировали для 6,5% и 1,1% в каждой группе соответственно (табл. 6); все явления были отнесены к 1-й или 2-й степени. Ишемическую болезнь сердца наблюдали у 4,4% и 1,5% пациентов в группах апалутамида и плацебо соответственно; ишемические явления привели к летальному исходу для двух пациентов в каждой группе.

Таблица 6

Связанные с лечением нежелательные явления				
Нежелательное явление	Апалутамид (n=524)		Плацебо (n=527)	
Любое нежелательное явление	507 (96,8)		509 (96,6)	
Нежелательное явление 3-й или 4-й степени	221 (42,2)		215 (40,8)	
Любое серьезное нежелательное явление	104 (19,8)		107 (20,3)	
Любое нежелательное явление, приводящее к прекращению лечения	42 (8,0)		28 (5,3)	
Нежелательное явление, приводящее к смерти	10 (1,9)		16 (3,0)	
Связанные с лечением нежелательные явления, зарегистрированные у $\geq 10\%$ пациентов, или $\geq 3$ степени у $\geq 10$ пациентов в любой группе	Все степени	$\geq 3$ -й степени	Все степени	$\geq 3$ -й степени
Приливы	119 (22,7)	0	86 (16,3)	0
Утомляемость	103 (19,7)	8 (1,5)	88 (16,7)	6 (1,1)
Гипертензия	93 (17,7)	44 (8,4)	82 (15,6)	48 (9,1)
Боль в спине	91 (17,4)	12 (2,3)	102 (19,4)	14 (2,7)
Боль в суставах	91 (17,4)	2 (0,4)	78 (14,8)	5 (0,9)
Боль в конечности	64 (12,2)	3 (0,6)	67 (12,7)	5 (0,9)
Зуд	56 (10,7)	1 (0,2)	24 (4,6)	1 (0,2)

Повышенная масса	54 (10,3)	6 (1,1)	89 (16,9)	10 (1,9)
Анемия	48 (9,2)	9 (1,7)	71 (13,5)	17 (3,2)
Запор	47 (9,0)	0	57 (10,8)	0
Астения	37 (7,1)	10 (1,9)	44 (8,3)	3 (0,6)
Костные боли	34 (6,5)	6 (1,1)	53 (10,1)	9 (1,7)
Генерализованная сыпь	34 (6,5)	14 (2,7)	5 (0,9)	2 (0,4)
Повышенный уровень щелочной фосфатазы в крови	16 (3,1)	2 (0,4)	28 (5,3)	13 (2,5)
Задержка мочеиспускания	13 (2,5)	0	19 (3,6)	10 (1,9)
Нежелательные явления, представляющие особый интерес	Все степени	≥3-й степени	Все степени	≥3-й степени
Сыпь*	142 (27,1)	33 (6,3)	45 (8,5)	3 (0,6)
Падение	39 (7,4)	4 (0,8)	37 (7,0)	4 (0,8)
Перелом†	33 (6,3)	7 (1,3)	24 (4,6)	4 (0,8)
Гипотиреоз‡	34 (6,5)	0	6 (1,1)	0
Судорожные приступы§	3 (0,6)	1 (0,2)	2 (0,4)	0

Значения приведены в форме числ. (%).

\*Сыпь определяли в соответствии с групповым термином, включающим сыпь, бабочкообразную сыпь, эритематозную сыпь, отшелушивающую сыпь, фолликулярную сыпь, генерализованную сыпь, макулезную сыпь, макулопапулезную сыпь, папулы, папулезную сыпь, зудящую сыпь, пустулезную сыпь, генитальную сыпь, волдыри, отшелушивание кожи, эксфолиативный дерматит, реакцию кожи, системную красную волчанку, токсикодермию, язвенный стоматит, лекарственный дерматит, конъюнктивит, мультиформную эритему, стоматит и крапивницу.

†Перелом определяли в соответствии с групповым термином, включающим перелом вертлужной впадины, перелом лодыжки, перелом ключицы, перелом шейки бедренной кости, перелом бедренной кости, перелом малоберцовой кости, перелом стопы, перелом предплечья, перелом, перелом седалищной кости, боль при переломе, перелом кисти, перелом шейки бедра, перелом нижней конечности, перелом надколенника, перелом лучевой кости, перелом ребра, перелом черепа, компрессионный перелом позвоночника, перелом позвоночника, перелом грудины, перелом грудного позвонка, перелом большеберцовой кости, травматический перелом, перелом локтевой кости, перелом верхней конечности и перелом запястья.

‡Гипотиреоз определяли в соответствии с групповым термином, включающим аутоиммунный тиреоидит, повышенный тиреотропный гормон крови и гипотиреоз.

§Судорожный приступ определяли в соответствии с групповым термином, включающим судорожные приступы и прикусывание языка.

Таблица 7

Связанные с лечением нежелательные явления, приводящие к прекращению лечения, снижению дозы и приостановке введения дозы

	Апалутамид (n=524)		Плацебо (n=527)	
	Все степени	≥3-й степени	Все степени	≥3-й степени

	Прекращение лечения			
Пациенты со связанными с лечением нежелательными явлениями, приводящими к прекращению применения - числ. (%)	42 (8,0)	26 (5,0)	28 (5,3)	22 (4,2)
Сыпь*	12 (2,3)	7 (1,3)	1 (0,2)	1 (0,2)
Новое раковое новообразование†	7 (1,3)	5 (1,0)	5 (0,9)	3 (0,6)
Инфекции‡	1 (0,2)	1 (0,2)	3 (0,6)	0
Утомляемость	4 (0,8)	1 (0,2)	0	0
Ишемические сердечные явления§	2 (0,4)	2 (0,4)	2 (0,4)	2 (0,4)
Судорожный приступ	2 (0,4)	1 (0,2)	1 (0,2)	0
Легочная эмболия	1 (0,2)	1 (0,2)	2 (0,4)	1 (0,2)
Внезапная смерть	0	0	2 (0,4)	2 (0,4)
Нарушения мозгового кровообращения	1 (0,2)	1 (0,2)	0	0
Болезнь Паркинсона	1 (0,2)	1 (0,2)	0	0
Радикулопатия	1 (0,2)	1 (0,2)	0	0
Когнитивное расстройство	0	0	1 (0,2)	0
Внутричерепное кровоизлияние	0	0	1 (0,2)	1 (0,2)
Потеря сознания	0	0	1 (0,2)	1 (0,2)
Фибрилляция предсердий	1 (0,2)	1 (0,2)	0	0
Остановка сердечно-легочной деятельности	1 (0,2)	1 (0,2)	0	0
Кардиогенный шок	1 (0,2)	1 (0,2)	0	0
Сердечная недостаточность	0	0	1 (0,2)	1 (0,2)
Внезапная сердечная смерть	1 (0,2)	1 (0,2)	0	0
Гипотермия	0	0	1 (0,2)	1 (0,2)
Тревожность	1 (0,2)	0	0	0
Эйфорическое настроение	1 (0,2)	0	0	0
Самоубийство	0	0	1 (0,2)	1 (0,2)
Перфорация язвы толстого кишечника	1 (0,2)	1 (0,2)	0	0
Отек губ	1 (0,2)	0	0	0
Одышка	0	0	1 (0,2)	0
Плевральный выпот	0	0	1 (0,2)	1 (0,2)
Отек легких	0	0	1 (0,2)	1 (0,2)
Дыхательная недостаточность	0	0	1 (0,2)	1 (0,2)

Дегидратация	1 (0,2)	0	0	0
Приливы	1 (0,2)	0	0	0
Субдуральное кровоизлияние	0	0	1 (0,2)	1 (0,2)
Повышение аланинаминотрансферазы	0	0	1 (0,2)	1 (0,2)
	Снижение дозы			
Пациенты со связанными с лечением нежелательными явлениями, приводящими к снижению дозы - числ. (%)	37 (7,1)	19 (3,6)	11 (2,1)	1 (0,2)
Сыпь*	28 (5,3)	11 (2,1)	4 (0,8)	1 (0,2)
Повышенный уровень аспаратаминотрансферазы или аланинаминотрансферазы	0	0	4 (0,8)	0
Утомляемость	2 (0,4)	2 (0,4)	0	0
Головная боль	1 (0,2)	0	1 (0,2)	0
Гипертензия	1 (0,2)	1 (0,2)	1 (0,2)	0
Нейтропения	2 (0,4)	2 (0,4)	0	0
Когнитивное расстройство	1 (0,2)	1 (0,2)	0	0
Общее ухудшение физического состояния	1 (0,2)	1 (0,2)	0	0
Приливы	1 (0,2)	0	0	0
Астения	0	0	1 (0,2)	0
Дегидратация	1 (0,2)	0	0	0
Летаргия	0	0	1 (0,2)	0
Боль**	1 (0,2)	0	0	0
Ухудшение общего состояния	0	0	1 (0,2)	0
Вертиго	1 (0,2)	1 (0,2)	0	0
Снижение веса	1 (0,2)	1 (0,2)	0	0
	Приостановка введения дозы			
Пациенты с возникающими в процессе лечения явлениями, приводящими к приостановке введения дозы - числ. (%)	104 (19,8)	68 (13,0)	63 (12,0)	43 (8,2)
Сыпь*	44 (8,4)	20 (3,8)	5 (0,9)	2 (0,4)
Повышенный уровень аспаратаминотрансферазы или аланинаминотрансферазы	7 (1,3)	4 (0,8)	12 (2,3)	7 (1,3)
Боль**	9 (1,7)	4 (0,8)	7 (1,3)	3 (0,6)
Инфекции‡	6 (1,1)	4 (0,8)	9 (1,7)	3 (0,6)
Гипертензия	6 (1,1)	6 (1,1)	6 (1,1)	6 (1,1)

Утомляемость	6 (1,1)	1 (0,2)	2 (0,4)	1 (0,2)
Рвота	3 (0,6)	0	4 (0,8)	0
Анемия	2 (0,4)	0	3 (0,6)	2 (0,4)
Астения	3 (0,6)	3 (0,6)	2 (0,4)	1 (0,2)
Снижение аппетита	2 (0,4)	1 (0,2)	3 (0,6)	1 (0,2)
Новое раковое новообразование†	3 (0,6)	1 (0,2)	1 (0,2)	1 (0,2)
Диарея	1 (0,2)	0	3 (0,6)	0
Хроническая обструктивная болезнь легких	2 (0,4)	2 (0,4)	2 (0,4)	2 (0,4)
Гипертермия	3 (0,6)	0	1 (0,2)	0
Задержка мочеиспускания	2 (0,4)	2 (0,4)	2 (0,4)	2 (0,4)
Боль в суставах	2 (0,4)	0	1 (0,2)	0
Бессонница	3 (0,6)	0	0	0
Острое повреждение почек	1 (0,2)	1 (0,2)	1 (0,2)	1 (0,2)
Тревожность	2 (0,4)	0	0	0
Нарушение мозгового кровообращения	1 (0,2)	1 (0,2)	1 (0,2)	0
Головокружение	1 (0,2)	0	1 (0,2)	0
Одышка	1 (0,2)	0	1 (0,2)	1 (0,2)
Падение	1 (0,2)	1 (0,2)	1 (0,2)	1 (0,2)
Головная боль	1 (0,2)	0	1 (0,2)	1 (0,2)
Гематурия	2 (0,4)	2 (0,4)	0	0
Приливы	1 (0,2)	0	1 (0,2)	0
Гиперчувствительность	1 (0,2)	0	1 (0,2)	0
Гипертриглицеридемия	2 (0,4)	2 (0,4)	0	0
Гипонатриемия	1 (0,2)	1 (0,2)	1 (0,2)	1 (0,2)
Мышечная слабость	1 (0,2)	0	1 (0,2)	1 (0,2)
Тошнота	1 (0,2)	0	1 (0,2)	0
Нейтропения	2 (0,4)	2 (0,4)	0	0
Компрессия спинного мозга	1 (0,2)	1 (0,2)	1 (0,2)	1 (0,2)
Острая дыхательная недостаточность	1 (0,2)	1 (0,2)	0	0
Аллергия на химические вещества	1 (0,2)	1 (0,2)	0	0
Нестабильная стенокардия	0	0	1 (0,2)	1 (0,2)
Фибрилляция предсердий	1 (0,2)	1 (0,2)	0	0

Обструкция желчных протоков	0	0	1 (0,2)	1 (0,2)
Повышенный уровень щелочной фосфатазы в крови	1 (0,2)	1 (0,2)	0	0
Амилоидоз сердца	0	0	1 (0,2)	1 (0,2)
Расстройства со стороны сердца	0	0	1 (0,2)	1 (0,2)
Сердечная недостаточность	0	0	1 (0,2)	0
Застойная сердечная недостаточность	1 (0,2)	1 (0,2)	0	0
Хейлит	1 (0,2)	0	0	0
Хронический гепатит	1 (0,2)	0	0	0
Когнитивное расстройство	1 (0,2)	1 (0,2)	0	0
Спутанность сознания	1 (0,2)	1 (0,2)	0	0
Запор	1 (0,2)	0	0	0
Дегидратация	0	0	1 (0,2)	0
Депрессия	1 (0,2)	0	0	0
Сахарный диабет	1 (0,2)	1 (0,2)	0	0
Диплегия	0	0	1 (0,2)	1 (0,2)
Дизурия	1 (0,2)	1 (0,2)	0	0
Отек	1 (0,2)	0	0	0
Отек века	1 (0,2)	0	0	0
Отек лица	1 (0,2)	0	0	0
Фебрильная нейтропения	1 (0,2)	1 (0,2)	0	0
Повышенная гамма-глутамилтрансфераза	1 (0,2)	1 (0,2)	0	0
Перфорация язвы желудка	1 (0,2)	1 (0,2)	0	0
Гастрит	0	0	1 (0,2)	1 (0,2)
Общее ухудшение физического состояния	1 (0,2)	1 (0,2)	0	0
Галлюцинации	1 (0,2)	0	0	0
Гематома	1 (0,2)	1 (0,2)	0	0
Геморрагический эрозивный гастрит	1 (0,2)	1 (0,2)	0	0
Внутричерепное кровоизлияние	1 (0,2)	1 (0,2)	0	0
Цирроз печени	1 (0,2)	0	0	0
Печеночная недостаточность	0	0	1 (0,2)	1 (0,2)
Перелом шейки бедра	1 (0,2)	1 (0,2)	0	0
Гипокалиемия	1 (0,2)	1 (0,2)	0	0

Гидронефроз	0	0	1 (0,2)	1 (0,2)
Гипербилирубинемия	1 (0,2)	1 (0,2)	0	0
Подобное гриппу заболевание	1 (0,2)	0	0	0
Перфорация язвы толстого кишечника	1 (0,2)	1 (0,2)	0	0
Изменение психического состояния	1 (0,2)	0	0	0
Костно-мышечная скованность	0	0	1 (0,2)	0
Ишемические сердечные явления§	1 (0,2)	1 (0,2)	0	0
Остеоартрит	0	0	1 (0,2)	1 (0,2)
Остеопороз	1 (0,2)	0	0	0
Патологический перелом	0	0	1 (0,2)	1 (0,2)
Периферический отек	1 (0,2)	0	0	0
Периферическая отечность	0	0	1 (0,2)	1 (0,2)
Прокталгия	1 (0,2)	0	0	0
Повреждение почек	0	0	1 (0,2)	0
Ревматоидный артрит	1 (0,2)	1 (0,2)	0	0
Судорожный приступ	1 (0,2)	0	0	0
Стоматит	1 (0,2)	0	0	0
Субарахноидальная гематома	1 (0,2)	1 (0,2)	0	0
Субарахноидальное кровоизлияние	1 (0,2)	0	0	0
Субдуральное кровоизлияние	0	0	1 (0,2)	1 (0,2)
Обморок	1 (0,2)	1 (0,2)	0	0
Тромбоцитопения	1 (0,2)	0	0	0
Язвенный глоссит	1 (0,2)	0	0	0
Недержание мочи	1 (0,2)	0	0	0
Обструкция мочевыводящих путей	1 (0,2)	1 (0,2)	0	0
Стеноз уретры	0	0	1 (0,2)	0
Вертиго	1 (0,2)	1 (0,2)	0	0
Повышенная масса	0	0	1 (0,2)	0
*Сыпь определяли в соответствии с групповым термином, включающим экзему, нуммулярную экзему, отшелушивающую сыпь, генерализованную сыпь, сыпь, дерматит, отшелушивающий дерматит, псориаз, гипергидроз, макулопапулезную сыпь, макулезную сыпь, лекарственный дерматит, мультиформную эритему, лихеноидный кератоз, пруриг, зудящую сыпь, шелушение кожи, поражение кожи, реакцию кожи и токсический дерматит.				
†Новые раковые новообразования (доброкачественные, злокачественные и без определения [включая кисты и полипы]) определяли в соответствии с групповым термином, включающим злокачественные новообразования легких, аденому толстой кишки, новообразования толстой кишки, лейомиосаркому,				

рак ротоглотки, папиллому, аденокарциному прямой кишки, мелкоклеточную карциному, аденокарциному желудка, аденокарциному толстой кишки, рак мочевого пузыря и немелкоклеточный рак легкого.

‡Инфекции определяли в соответствии с групповым термином, включающим инфекцию мочевыводящих путей, инфекцию Klebsiella, сепсис, уросепсис, грибковую инфекцию, локализованную инфекцию, легочную инфекцию, пневмонию, грибковую инфекцию дыхательных путей, акродерматит, целлюлит, бактериальный бронхит, грипп, некротизирующий фасцит и вирусную инфекцию верхних дыхательных путей.

§Ишемические сердечные явления определяли в соответствии с групповым термином, включающим инфаркт миокарда, острый инфаркт миокарда, острый коронарный синдром.

\*\*Боль определяли в соответствии с групповым термином, включающим боль в конечности, боль в спине, костные боли, боль в верхней части живота, боль в нижней части живота, мышечноскелетную боль, боль в шее и некардиальную боль.

Таблица 8

Представленные исследователем причины летального исхода в ходе исследования в группе безопасности

	Апалутамид (n=524)	Плацебо (n=527)
Все случаи летального исхода в течение 30 дней после последней дозы - числ. (%)	18 (3,4)	23 (4,4)
Летальный исход из-за рака предстательной железы	8 (1,5)	7 (1,3)
Летальный исход из-за нежелательного явления	10 (1,9)	16 (3,0)
Нежелательное явление, приводящее к летальному исходу - числ. (%)		
Дыхательная недостаточность	1 (0,2)	2 (0,4)
Острое повреждение почек	2 (0,4)	0
Острый инфаркт миокарда	1 (0,2)	1 (0,2)
Внезапная смерть	0	2 (0,4)
Острый коронарный синдром	0	1 (0,2)
Сердечная недостаточность	0	1 (0,2)
Остановка сердечно-легочной деятельности	1 (0,2)	0
Кардиогенный шок	1 (0,2)	0
Нарушение мозгового кровообращения	1 (0,2)	0
Летальный исход	0	1 (0,2)
Гипотермия	0	1 (0,2)
Внутричерепное кровоизлияние	0	1 (0,2)
Перфорация язвы толстого кишечника	1 (0,2)	0
Инфаркт миокарда	1 (0,2)	0
Легочная эмболия	0	1 (0,2)
Сепсис	0	1 (0,2)
Субдуральное кровоизлияние	0	1 (0,2)
Внезапная сердечная смерть	1 (0,2)	0
Самоубийство	0	1 (0,2)

Уросепсис	0	1 (0,2)
Разрыв сосудов	0	1 (0,2)

Апостериорный анализ с учетом параллельного риска летального исхода выполняли на основании модели Файна и Грея (табл. 9). Fine JP, Gray RJ. J Am Stat Assoc 1999;94:496-509. Представлены оценки вторичного распределения отношения рисков в группе апалутамида по сравнению с группой плацебо, а также соответствующие пределы доверительного интервала 95% и P-значения по критерию хи-квадрат Вальда. Результаты такого апостериорного анализа соответствовали результатам предварительно запланированного анализа и подтверждали их.

Таблица 9

Оценки вторичного распределения отношения рисков группы апалутамида по отношению к группе плацебо

	P-значение	Отношение рисков	Пределы доверительного интервала 95% для отношения рисков	
Время до цитотоксической химиотерапии	<0,0001	0,408	0,286	0,581
Время до прогрессирования боли	0,1540	0,843	0,667	1,066
Время до постоянного применения опиоидов	0,2004	0,789	0,549	1,134
Время до связанного со скелетом события	0,2759	0,818	0,570	1,174

Лечение аллергической сыпи.

Кожную сыпь, связанную с апалутамидом, чаще всего описывали как генерализованную или макулопапулезную сыпь. Кожную сыпь, возникающую при лечении, фиксировали у 27,1% пациентов в группе апалутамида и у 8,5% в группе плацебо. Сыпи 3-й степени наблюдали при приеме апалутамида (6,3%) и плацебо (0,6%). Не регистрировали случаи синдрома Стивенса-Джонсона или токсикодермального некролиза. Кожная сыпь привела к прекращению лечения, снижению дозы и приостановке введения дозы у 12 (2,3%), 28 (5,3%) и 44 (8,4%) пациентов соответственно в группе апалутамида и у 1 (0,2%), 4 (0,8%) и 5 (0,9%) пациентов соответственно в группе плацебо. Сыпь  $\geq$ 3-й степени привела к прекращению лечения у 7 (1,3%) и 1 (0,2%) пациентов в группах апалутамида и плацебо соответственно (табл. 7). Для пациентов с кожной сыпью лечение включало местное применение кортикостероидов, пероральных антигистаминных препаратов, системных кортикостероидов, прерывание приема лекарственных препаратов и снижение дозы. Медианное время до начала сыпи составляло 81 дней в группе апалутамида и 141 дней в группе плацебо.

Обсуждение.

В ходе данного исследования фазы 3 у людей мужского пола с метастатическим кастрационно-чувствительным раком предстательной железы (mCSPC) апалутамид в комбинации ADT значительно повышал общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования по рентгенографическим данным по сравнению с плацебо в комбинации ADT. Сниженный риск летального исхода не различался в зависимости от объема заболевания, и по всем проанализированным подгруппам неизменно отмечались преимущества в виде выживаемости без прогрессирования по рентгенографическим данным, включая пациентов с предшествующей терапией доцетакселом. Более продолжительная выживаемость при приеме апалутамида наблюдалась даже несмотря на то, что более высокая доля пациентов в группе плацебо, которые прекратили лечение, получала продлевающую жизнь последующую терапию при раке предстательной железы (64 из 170 пациентов [38%] и 165 из 271 пациента [61%] в группах апалутамида и плацебо соответственно; таблица 5). На основании результатов данного первого запланированного промежуточного анализа независимый комитет по мониторингу данных рекомендовал раскрытие сведений, чтобы обеспечить перевод пациентов, получающих плацебо, на прием апалутамида.

Вторичные и поисковые конечные показатели также указывали на преимущества лечения апалутамидом, включая время до цитотоксической химиотерапии и время до второй выживаемости без прогрессирования. Апалутамид в сочетании с ADT также приводил к увеличению доли пациентов, достигающих необнаруживаемых уровней PSA, и удлинению времени до прогрессирования PSA по сравнению с плацебо в сочетании с ADT. В данном примере исследования первоначальная терапия

апалутамидом у пациентов с метастатическим кастрационно-чувствительным раком предстательной железы приводила к улучшению клинических результатов.

Цель исследования заключалась во включении в исследование широкой группы пациентов с метастатическим кастрационно-чувствительным раком предстательной железы, результатом чего было ограничение, заключавшееся в относительно небольших размерах подгрупп определенных пациентов. Например, несмотря на то что в процессе получения информированного согласия все пациенты подтвердили преимущество по выживаемости при приеме доцетаксела, до включения в исследование только 11% получали предшествующую терапию доцетакселом. Скорее всего, это отражает воспринимаемую пациентами пригодность доцетаксела и различия в выборе пациента или подходах к лечению. Вместе с тем обнадеживает неизменность клинических преимуществ апалутамида во всех подгруппах.

Частота наблюдения высоких степеней и серьезных нежелательных явлений не различалась в группах апалутамида и плацебо; уровни прекращения лечения в связи нежелательными явлениями были низкими в обеих группах. Нежелательные явления по существу соответствовали известному профилю безопасности апалутамида. Сыпь, связанная с лечением апалутамидом, носила распространенный характер, и ее, как правило, излечивали антигистаминными препаратами и глюкокортикоидами местного применения, приостановкой введения дозы и снижением дозы. Гипотиреоз носил от легкого до умеренного характера, контролировался тиреотропным гормоном, и для его лечения применяли левотироксин. Кроме того, сохраняли связанное со здоровьем качество жизни, без различий между группами, что подтверждает переносимость апалутамида в сочетании с ADT.

В заключение можно отметить, что в примере настоящего исследования у пациентов с метастатическим кастрационно-чувствительным раком предстательной железы, включая пациентов с высоко- и малообъемным заболеванием, предшествующей терапией доцетакселом, предшествующим лечением локализованного заболевания, и у пациентов с ранее диагностированным заболеванием или впервые диагностированным заболеванием добавление апалутамида к ADT значительно повышало общую выживаемость и замедляло прогрессирование заболевания, при этом профиль безопасности не отличался от плацебо в сочетании с ADT и сохранялось связанное со здоровьем качество жизни.

Состав апалутамида.

Таблетка апалутамида, поставляемая для данного исследования, содержит 60 мг апалутамида. Ответственность за его получение и поставку несет спонсор.

Плацебо по составу соответствовало неактивным ингредиентам таблетки и будет соответствовать по размеру, цвету и форме для сохранения слепого режима исследования.

Упаковка.

Таблетки апалутамида 60 мг упаковывали в флаконы из полиэтилена высокой плотности (ПЭВП) на 120 шт., объемом 160 куб. см с крышками, защищенными от вскрытия детьми.

Пример 2. Окончательный вариант информации, прилагаемой к разрешенному FDA лекарственному препарату.

17 сентября 2019 г. FDA утвердило следующую информацию, прилагаемую к лекарственному препарату ERLEADA™ (апалутамид), который представляет собой списочный препарат сравнения для апалутамида.

#### ВЫДЕРЖКИ ИЗ ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Настоящие выдержки включают не всю информацию, необходимую для безопасного и эффективного применения ERLEADA.

См. полную инструкцию по применению ERLEADA.

ERLEADA® (апалутамид), таблетки для перорального применения

Первоначальное утверждение в США - 2018 год

#### ПОСЛЕДНИЕ ОСНОВНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ

Показания к применению и применение (1) сентябрь 2019 года

Предупреждения и меры предосторожности (5) сентябрь 2019 года

#### ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

ERLEADA представляет собой ингибитор андрогенового рецептора, предназначенный для лечения пациентов с

метастатическим кастрационно-чувствительным

#### ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

У пациентов, получающих ERLEADA, отмечали ишемические сердечно-сосудистые явления. Требуется мониторинг признаков и симптомов ишемической болезни сердца. Максимально уменьшайте факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. (5.1)

У пациентов, принимающих ERLEADA, отмечали переломы. Необходимо оценить риск переломов у пациентов и в соответствии с существующими руководящими указаниями назначить пациентам лечение препаратами, воздействующими на костную ткань. (5.2)

У пациентов, получающих ERLEADA, отмечали падения с повышенной частотой у пожилых людей. Оцените пациентов на предмет риска падения. (5.3)

У 0,4% пациентов, принимающих ERLEADA, возникали судорожные приступы. Пациентам, у которых во время лечения появились судорожные

раком предстательной железы (1)  
 нематастатическим кастрационно-резистентным  
 раком предстательной железы. (1)

#### ДОЗА И СПОСОБ ВВЕДЕНИЯ

ERLEADA 240 мг (четыре таблетки по 60 мг)  
 принимают перорально один раз в день.

Таблетки следует проглатывать целиком.  
 ERLEADA можно принимать вне зависимости от  
 приема пищи (2.1)

Пациенты также должны одновременно получать  
 аналог гонадотропин-высвобождающего гормона  
 (GnRH) или должны проходить двустороннюю  
 орхиэктомию. (2.1)

#### ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ И ДОЗИРОВКИ

Таблетки: 60 мг (3)

#### ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Отсутствуют.

приступы, необходимо полностью прекратить  
 прием ERLEADA и не возобновлять его в  
 дальнейшем. (5.4)

Эмбриофетальная токсичность: ERLEADA может  
 нанести вред плоду. Мужчинам, имеющим  
 партнеров женского пола с репродуктивным  
 потенциалом, рекомендуется применять  
 эффективную контрацепцию. (5.5, 8.1, 8.3)

#### НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

Наиболее распространенными нежелательными  
 реакциями ( $\geq 10\%$ ) являются утомляемость, боли в  
 суставах, сыпь, пониженный аппетит, падение,  
 снижение веса, гипертонзия, приливы, диарея и  
 перелом. (6.1)

Чтобы сообщить о ПОДОЗРЕВАЕМЫХ  
 НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЯХ, обратитесь в  
 компанию Janssen Products, LP по тел. 1-800-526-  
 7736 (1-800-JANSSEN) или в FDA по тел. 1-800-  
 FDA-1088 или на сайт [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).

#### ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ МЕЖДУ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Одновременное применение лекарственных  
 средств, которые являются чувствительными  
 субстратами CYP3A4, CYP2C19, CYP2C9, UGT,  
 P-gp, BCRP или OATP1B1, может привести к  
 потере активности этих лекарственных средств.  
 (7.2)

См. 17 ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТА и  
 утвержденная FDA информация для пациента,  
 прилагаемая к лекарственному препарату.

Проверено: сентябрь 2019 г.

#### ПОЛНАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА. СОДЕРЖАНИЕ\*

##### 1. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И ПРИМЕНЕНИЕ

##### 2. ДОЗА И СПОСОБ ВВЕДЕНИЯ

2.1. Рекомендованная доза

2.2. Корректировка дозы

##### 3. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ И ДОЗИРОВКИ

##### 4. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

##### 5. ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

5.1. Ишемические сердечно-сосудистые явления

5.2. Переломы

5.3. Падения

5.4. Судорожный приступ

5.5. Эмбриофетальная токсичность

##### 6. НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

6.1. Практика клинических исследований

##### 7. ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ МЕЖДУ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

7.1. Влияние других лекарственных препаратов на  
 ERLEADA

7.2. Влияние ERLEADA на другие лекарственные  
 препараты

##### 8. ПРИМЕНЕНИЕ В ОСОБЫХ ГРУППАХ НАСЕЛЕНИЯ

8.1. Беременность

8.2. Кормление грудью

8.3. Женщины и мужчины с детородным  
 потенциалом

8.4. Применение в педиатрии

8.5. Применение в гериатрии

##### 10. ПЕРЕДОЗИРОВКА

##### 11. ОПИСАНИЕ

##### 12. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

12.1. Механизм действия

12.2. Фармакодинамика

12.3. Фармакокинетика

##### 13. ДОКЛИНИЧЕСКАЯ ТОКСИКОЛОГИЯ

13.1. Канцерогенез, мутагенез, нарушение репро-  
 дуктивной функции

##### 14. КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

##### 16. ФОРМА ВЫПУСКА/ХРАНЕНИЕ И ОБРАЩЕНИЕ

##### 17. ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТА

\*В список не включены разделы или подразделы,  
 отсутствующие в полной инструкции по  
 применению лекарственного препарата.

Полная инструкция по применению лекарственного препарата.

##### 1. Показания к применению.

ERLEADA показан для лечения пациентов с метастатическим кастрационно-чувствительным раком предстательной железы (mCSPC);

нелетальным метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (nmCRPC).

2. Доза и способ введения.

2.1. Рекомендованная доза.

Рекомендованная доза ERLEADA составляет 240 мг (четыре таблетки по 60 мг), и ее принимают перорально один раз в день. Таблетки следует проглатывать целиком. ERLEADA можно принимать вне зависимости от приема пищи.

Пациенты также должны одновременно получать аналог гонадотропин-высвобождающего гормона (GnRH) или должны проходить двустороннюю орхиэктомию.

2.2. Корректировка дозы.

В случае развития у пациента токсической реакции степени 3 или выше или непереносимого побочного эффекта приостановите прием препарата, пока симптомы не уменьшатся до 1-й степени или ниже или до исходного состояния, впоследствии при необходимости возобновите лечение в той же дозе или в уменьшенной дозе (180 мг или 120 мг).

3. Лекарственные формы и дозировки.

Таблетки (60 мг): слегка желтоватые или серовато-зеленые продолговатые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с тиснением "AR 60" на одной стороне.

4. Противопоказания. Отсутствуют.

5. Предупреждения и меры предосторожности.

5.1. Ишемические сердечно-сосудистые явления.

У пациентов, принимающих ERLEADA, наблюдали ишемические сердечно-сосудистые явления, включая события, приводящие к летальному исходу.

Требуется мониторинг признаков и симптомов ишемической болезни сердца. Оптимизировать лечение факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, таких как гипертензия, сахарный диабет или дислипидемия. Рассмотреть возможность прекращения приема ERLEADA для событий 3-й и 4-й степеней.

В рандомизированном исследовании (SPARTAN) пациентов с nmCRPC ишемические сердечно-сосудистые явления отмечали у 4% пациентов, получавших ERLEADA, и у 3% пациентов, получавших плацебо. В рандомизированном исследовании (TITAN) пациентов с mCSPC ишемические сердечно-сосудистые явления отмечали у 4% пациентов, получавших ERLEADA, и у 2% пациентов, получавших плацебо. Во время исследований SPARTAN и TITAN у 6 пациентов (0,5%), получавших ERLEADA, и 2 пациента (0,2%), получавших плацебо, умерли от ишемического сердечно-сосудистого явления.

Пациентов с текущими признаками нестабильной стенокардии, инфаркта миокарда или застойной сердечной недостаточности, отмечавшимися в течение шести месяцев рандомизации, исключали из исследований SPARTAN и TITAN.

5.2. Переломы.

У пациентов, принимающих ERLEADA, отмечали переломы. Оцените риск переломов у пациентов. Выполняйте мониторинг и лечение пациентов, подверженных риску переломов в соответствии с установленными протоколами лечения, и рассмотрите возможность применения воздействующих на костную ткань агентов.

В рандомизированном исследовании (SPARTAN) пациентов с нелетальным метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы переломы отмечали у 12% пациентов, получавших ERLEADA, и у 7% пациентов, получавших плацебо.

Переломы 3-й и 4-й степени происходили у 3% пациентов, получавших ERLEADA, и у 1% пациентов, получавших плацебо. Медианное время до возникновения перелома составляло 314 дней (диапазон: от 20 до 953 дней) у пациентов, получавших ERLEADA. Регулярную оценку плотности костной ткани и лечение остеопороза агентами, воздействующими на костную ткань, не выполняли в исследовании SPARTAN.

В рандомизированном исследовании (TITAN) пациентов с метастатическим кастрационно-чувствительным раком предстательной железы переломы отмечали у 9% пациентов, получавших ERLEADA, и у 6% пациентов, получавших плацебо.

Переломы 3-4 степени были схожими в обеих группах и составляли 2%. Медианное время до возникновения перелома составляло 56 дней (диапазон: от 2 до 111 дней) у пациентов, получавших ERLEADA. Регулярную оценку плотности костной ткани и лечение остеопороза агентами, воздействующими на костную ткань, не выполняли в исследовании TITAN.

5.3. Падения.

Среди пациентов, получающих ERLEADA, отмечали повышенную частоту падений у пожилых людей [см. Применение в особых группах населения (8.5)]. Оцените пациентов на предмет риска падения.

В рандомизированном исследовании (SPARTAN) падения происходили у 16% пациентов, получавших лечение ERLEADA, по сравнению с 9% пациентами, получавшими плацебо. Падения не были связаны с потерей сознания или судорожным приступом.

#### 5.4. Судорожный приступ.

У пациентов, принимающих ERLEADA, возникали судорожные приступы. Пациентам, у которых во время лечения появились судорожные приступы, необходимо полностью прекратить прием ERLEADA и не возобновлять его в дальнейшем.

Неизвестно, способны ли противоэпилептические лекарственные средства предотвращать судорожные приступы при лечении ERLEADA. Расскажите пациенту о риске развития судорожного приступа во время приема ERLEADA и риске, связанном с участием в любой деятельности, при которой пациент может причинить вред себе или другим при внезапной потере сознания.

В двух рандомизированных исследованиях (SPARTAN и TITAN) у пяти пациентов (0,4%), получавших ERLEADA, и у одного пациента, получавшего плацебо (0,1%), наблюдался судорожный приступ. Судорожные приступы возникали с 159-го по 650-й день после начала приема ERLEADA. Пациентов с судорожными приступами в анамнезе, предрасполагающими к судорожным приступам факторами или принимающих лекарственные препараты, которые известны возможностью снижать порог судорожных приступов или индуцировать судорожные приступы, исключали. Отсутствует клинический опыт повторного введения ERLEADA пациентам, у которых произошел судорожный приступ.

#### 5.5. Эмбриофетальная токсичность.

Безопасность и эффективность для женщин ERLEADA не установлены. На основании механизма действия ERLEADA может наносить вред плоду и приводить к прерыванию беременности при введении беременной женщине [см. Клиническая фармакология (12.1)].

Мужчинам с партнерами женского пола с детородным потенциалом рекомендуется применять эффективную контрацепцию в ходе лечения и в течение 3 месяцев после последнего приема ERLEADA [см. Применение в особых группах населения (8.1, 8.3)].

#### 6. Нежелательные реакции.

Следующие вопросы более подробно представлены в других разделах листка-вкладыша: разделы.

Ишемические сердечно-сосудистые явления [см. Предупреждения и меры предосторожности (5.1)].

Переломы [см. Предупреждения и меры предосторожности (5.2)].

Падения [см. Предупреждения и меры предосторожности (5.3)].

Судорожные приступы [см. Предупреждения и меры предосторожности (5.4)].

#### 6.1. Практика клинических исследований.

Поскольку клинические исследования проводят в широко варьирующихся условиях, частотность появления нежелательных реакций в клинических исследованиях одного препарата нельзя непосредственно сравнивать с частотностью в клинических исследованиях другого лекарственного препарата, и они могут не отражать частотность, наблюдаемую на практике.

Наиболее частыми нежелательными реакциями ( $\geq 10\%$ ), которые чаще возникали у получавших ERLEADA пациентов ( $\geq 2\%$  по сравнению с плацебо) из рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований (TITAN and SPARTAN), были утомляемость, боль в суставах, сыпь, снижение аппетита, снижение веса, гипертензия, приливы, диарея и перелом.

Метастратический кастрационно-чувствительный рак предстательной железы (mCSPC).

TITANA, рандомизированное (1:1), двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое клиническое исследование включало пациентов с mCSPC. В данном исследовании пациенты получали либо ERLEADA в дозе 240 мг в день, либо плацебо. Все пациенты в исследовании TITAN одновременно получали аналог гонадотропин-высвобождающего гормона (GnRH), или им ранее проводили двустороннюю орхиэктомию. Медианная продолжительность воздействия составляла 20 месяцев (диапазон: от 0 до 34 месяцев) у пациентов, получавших ERLEADA, и 18 месяцев (диапазон: от 0,1 до 34 месяцев) у пациентов, получавших плацебо.

Десять пациентов (2%), получавших ERLEADA, умерли от нежелательных реакций. Причинами смерти были ишемические сердечно-сосудистые явления ( $n=3$ ), острое повреждение почек ( $n=2$ ), остановка сердечно-легочной деятельности ( $n=1$ ), внезапная сердечная смерть ( $n=1$ ), дыхательная недостаточность ( $n=1$ ), нарушение мозгового кровообращения ( $n=1$ ) и перфорация язвы толстой кишки ( $n=1$ ).

Прием ERLEADA прекратили из-за нежелательных реакций у 8% пациентов, чаще всего из-за сыпи (2%). У 23% пациентов наблюдали нежелательные реакции, приводящие к приостановке введения дозы или снижению дозы ERLEADA: наиболее частыми ( $>1\%$ ) были сыпь, утомляемость и гипертензия. Серьезные нежелательные реакции возникали у 20% пациентов, получавших ERLEADA, и у 20% пациентов, получавших плацебо.

В таблице 1 представлены нежелательные реакции, возникающие с частотой  $\geq 10\%$  в группе ERLEADA в исследовании TITAN, которые возникали с  $\geq 2\%$  абсолютным возрастанием по частоте по сравнению с плацебо.

В таблице 2 представлены лабораторные аномалии, зафиксированные у  $\geq 15\%$  пациентов и происходившие с большей частотой ( $>5\%$ ) в группе ERLEADA по сравнению с группой плацебо.

Таблица 1

Системно-органный класс Нежелательная реакция	Нежелательные реакции в ходе TITAN (mCSPC)			
	ERLEADA N=524		Плацебо N=527	
	Все степени, %	3-4 степень, %	Все степени, %	3-4 степень, %
Общие нарушения и состояния в месте введения препарата				
Утомляемость <sup>1,3</sup>	26	3	25	2
Нарушения в мышечноскелетных и соединительных тканях Боль в суставах <sup>3</sup>				
Боль в суставах <sup>3</sup>	17	0,4	15	0,9
Нарушения со стороны кожи и подкожной ткани				
Сыпь <sup>2</sup>	28	6	9	0,6
Зуд	11	< 1	5	< 1
Расстройства кровеносных сосудов				
Приливы	23	0	16	0
Гипертензия	18	8	16	9

<sup>1</sup> Включая утомляемость и астению.

<sup>2</sup> Включая сыпь, сыпь макулопапулезную, сыпь генерализованную, крапивницу, сыпь зудящую, сыпь макулезную, конъюнктивит, эритему многоформную, сыпь папулезную, шелушение кожи, сыпь в области гениталий, сыпь эритематозную, стоматит, медикаментозную сыпь, язвенный стоматит, сыпь пустулезную, волдыри, папулы, пузырьчатку, кожные эрозии, дерматит и сыпь везикулезную.

<sup>3</sup> В соответствии с общими терминологическими критериями для нежелательных реакций (CTCAE) наибольшей по тяжести для таких явлений была 3-я степень.

Дополнительные представляющие интерес нежелательные реакции, возникающие у 2%, но у менее 10% пациентов, получавших ERLEADA, включали диарею (9% по сравнению с 6% в группе плацебо), мышечный спазм (3% по сравнению с 2% в группе плацебо), дисгевзию (3% по сравнению с 1% в группе плацебо) и гипотиреоз (4% по сравнению с 1% в группе плацебо).

Таблица 2

Лабораторные аномалии, возникавшие у  $\geq 15\%$  пациентов, получавших ERLEADA, и с более высокой частотой, чем в группе плацебо (различия между группами  $>5\%$  для всех степеней тяжести), в исследовании TITAN (mCSPC)

Лабораторная аномалия	ERLEADA N=524		Плацебо N=527	
	Все степени, %	3-4 степень, %	Все степени, %	3-4 степень, %
Гематология				
Снижение количества лейкоци- тов	27	0,4	19	0,6
Химический состав				
Гипертриглицеридемия <sup>1</sup>	17	3	12	2

<sup>1</sup> Не отражает значения натошак.

Неметастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы (nmCRPC).

SPARTAN, рандомизированное (2:1), двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое клиническое исследование включало пациентов с nmCRPC. В данном исследовании пациенты получали либо ERLEADA в дозе 240 мг в день, либо плацебо. Все пациенты в исследовании SPARTAN дополнительно получали аналог гонадотропин-высвобождающего-гормона (GnRH) или им проводили двустороннюю орхиэктомию. Медианная продолжительность воздействия составляла 16,9 месяца (диапазон: от 0,1 до 42 месяцев) у пациентов, получавших ERLEADA, и 11,2 месяца (диапазон: от 0,1 до 37 месяцев) у пациентов, получавших плацебо.

Восемь пациентов (1%), получавших ERLEADA, умерли от нежелательных реакций. Причинами смерти были инфекции (n=4), инфаркт миокарда (n=3) и кровоизлияние в мозг (n=1). Один пациент (0,3%), получавший плацебо, умер от нежелательной реакции остановки сердца и дыхания (n=1), прием ERLEADA прекратили из-за нежелательных реакций у 11% пациентов, чаще всего из-за сыпи (3%). У 33% пациентов наблюдали нежелательные реакции, приводящие к приостановке введения дозы или снижению дозы ERLEADA: наиболее распространенными ( $>1\%$ ) были сыпь, диарея, утомляемость, тошнота, рвота, гипертензия и гематурия. Серьезные нежелательные реакции возникали у 25% пациентов, получавших ERLEADA, и у 23% пациентов, получавших плацебо. Наиболее частыми

серьезными нежелательными реакциями (>2%) были переломы (3%) в группе ERLEADA и задержка мочеиспускания (4%) в группе плацебо.

В таблице 3 представлены нежелательные реакции, возникающие с частотой  $\geq 10\%$  в группе ERLEADA в исследовании SPARTAN, которые возникали с 2-процентным абсолютным возрастанием по частоте по сравнению с плацебо. В таблице 4 представлены лабораторные аномалии, зафиксированные у  $\geq 15\%$  пациентов и происходившие с большей частотой (>5%) в группе ERLEADA по сравнению с группой плацебо.

Таблица 3

Системно-органный класс Нежелательная реакция	Нежелательные реакции в исследовании SPARTAN (nmCRPC)			
	ERLEADA N=803		Плацебо N=398	
	Все степени, %	3-4 степень, %	Все степени, %	3-4 степень, %
Общие нарушения и состояния в месте введения препарата				
Утомляемость <sup>1,4</sup>	39	1	28	0,3
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительнотканной систем				
Боль в суставах <sup>4</sup>	16	0	8	0
Нарушения со стороны кожи и подкожной ткани				
Сыпь <sup>2</sup>	25	5	6	0,3
Расстройство метаболизма и питания				
Снижение аппетита <sup>5</sup>	12	0,1	9	0
Периферический отек <sup>6</sup>	11	0	9	0
Травмы, отравления и осложнения процедур				
Падение <sup>4</sup>	16	2	9	0,8
Перелом <sup>3</sup>	12	3	7	0,8
Лабораторные исследования				
Снижение веса <sup>4</sup>	16	1	6	0,3
Расстройства кровеносных сосудов				
Гипертензия	25	14	20	12
Приливы	14	0	9	0
Расстройства желудочно-кишечного тракта				
Диарея	20	1	15	0,5
Тошнота	18	0	16	0

<sup>1</sup> Включая утомляемость и астению.

<sup>2</sup> Включая сыпь, сыпь макулопапулезную, сыпь генерализованную, крапивницу, сыпь зудящую, сыпь макулезную, конъюнктивит, эритему многоформную, сыпь папулезную, шелушение кожи, сыпь в области гениталий, сыпь эритематозную, стоматит, медикаментозную сыпь, язвенный стоматит, сыпь пустулезную, волдыри, папулы, пузырчатку, кожные эрозии, дерматит и сыпь везикулезную.

<sup>3</sup> Включая переломы ребра, перелом поясничного позвонка, компрессионный перелом позвоночника, перелом позвоночника, перелом стопы, перелом бедра, перелом плеча, перелом грудного позвонка, перелом верхней конечности, перелом крестца, перелом руки, перелом лобковой кости, перелом вертлужной впадины, перелом лодыжки, компрессионный перелом, перелом хрящевой части ребра, перелом костей лица, перелом нижней конечности, остеопоротический перелом, перелом костей запястья, отрывной перелом, перелом малоберцовой кости, перелом копчика, перелом костей таза, перелом лучевой кости, перелом грудины, стрессовый перелом, травматический перелом, перелом шейного позвонка, перелом шейки бедра и перелом большеберцовой кости.

<sup>4</sup> При общих терминологических критериях нежелательных реакций (CTCAE) наибольшей тяжестью этих событий является степень 3.

<sup>5</sup> Включая нарушение аппетита, снижение аппетита, чувство быстрого насыщения и гипофагию.

<sup>6</sup> Включая периферический отек, генерализованный отек, отек, отек половых органов, отек полового члена, периферическую отечность, отек мошонки, лимфедему, опухание и локализованный отек.

Дополнительные клинически значимые нежелательные реакции, возникающие у 2% или более пациентов, получавших ERLEADA, включали гипотиреоз (8,1% по сравнению с 2% в группе плацебо),

зуд (6,2% по сравнению с 2% в группе плацебо) и сердечную недостаточность (2,2% по сравнению с 1% в группе плацебо).

Таблица 4

Лабораторные аномалии, возникавшие у  $\geq 15\%$  пациентов, получавших ERLEADA, и с более высокой частотой, чем в группе плацебо (различия между группами  $>5\%$  для всех степеней тяжести), в исследовании SPARTAN (nmCRPC)

Лабораторная аномалия	ERLEADA N=803		Плацебо N=398	
	Все степени, %	3-4 степень, %	Все степени, %	3-4 степень, %
Гематология				
Анемия	70	0,4	64	0,5
Лейкопения	47	0,3	29	0
Лимфопения	41	2	21	2
Химический состав				
Гиперхолестеринемия <sup>1</sup>	76	0,1	46	0
Гипергликемия <sup>1</sup>	70	2	59	1
Гипертриглицеридемия <sup>1</sup>	67	2	49	0,8
Гиперкалиемия	32	2	22	0,5

<sup>1</sup> Не отражает значения натошак.

Сыпь.

В объединенных данных двух рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований сыпь, связанную с ERLEADA, чаще всего описывали как макулезную или макулопапулезную. Нежелательные реакции в виде сыпи фиксировали у 26% пациентов, получавших ERLEADA, и у 8% пациентов, получавших плацебо. Сыпи 3-й степени (определяемые как покрывающие  $>30\%$  площади поверхности тела [BSA]) отмечали при лечении ERLEADA (6%) по сравнению с плацебо (0,5%).

Медианное значение появления сыпи составляло 83 дня после начала лечения ERLEADA. Сыпь исчезала у 78% пациентов в течение медианного периода 78 дней от момента появления сыпи. Сыпь обычно лечат пероральными антигистаминными препаратами, кортикостероидами местного применения, и 19% пациентов получали системные кортикостероиды. Для 14% и 28% пациентов соответственно проводили снижение дозы или приостановку введения дозы. Из пациентов, для которых приостанавливали введение дозы, у 59% наблюдался рецидив сыпи после повторного введения ERLEADA.

Гипотиреоз.

По обобщенным данным двух рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований гипотиреоз регистрировали у 8% пациентов, получавших ERLEADA, и у 2% пациентов, получавших плацебо, на основании оценок тиреотропного гормона (ТТГ) каждые 4 месяца. Повышение ТТГ возникало у 25% пациентов, получавших ERLEADA, и у 7% пациентов, получавших плацебо. Медианное время начала соответствовало моменту первой запланированной оценки. Отсутствовали нежелательные реакции степени 3 или 4. Для 5% пациентов, получавших ERLEADA, начинали заместительную терапию гормонами щитовидной железы. При наличии клинических показаний следует начинать или корректировать дозу заместительной терапии гормонами щитовидной железы [см. Взаимодействия между лекарственными препаратами (7.2)].

7. Взаимодействия между лекарственными препаратами.

7.1. Влияние других лекарственных препаратов на ERLEADA.

Сильные ингибиторы CYP2C8 или CYP3A4.

Предполагается, что совместное введение сильного ингибитора CYP2C8 или CYP3A4 повышает воздействие активных функциональных групп в установившемся состоянии (сумма несвязанного апалутамида плюс скорректированный на активность несвязанный N-десметилаллуптамид). Не нужно выполнять первоначальную корректировку дозы, однако дозу ERLEADA следует уменьшать на основании переносимости [см. Доза и способ введения (2.2)]. Предполагается, что слабые или умеренные ингибиторы CYP2C8 или CYP3A4 не влияют на воздействие апалутамида.

7.2. Влияние ERLEADA на другие лекарственные препараты.

Субстраты CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 и UGT.

ERLEADA представляет собой сильный индуктор CYP3A4 и CYP2C19, а также слабый индуктор CYP2C9 у людей. Одновременное применение ERLEADA с лекарственными средствами, которые преимущественно метаболизируются CYP3A4, CYP2C19 или CYP2C9, может привести к снижению воздействия этих лекарственных средств. По возможности рекомендуется замена этих лекарственных средств или оценка снижения активности в случае продолжения их приема. Одновременное введение ERLEADA с лекарственными средствами, которые являются субстратами УДФ-глюкуронозилтрансфе-

разы (UGT), может привести к снижению воздействия. Соблюдайте осторожность, если субстраты LIGT необходимо принимать совместно с ERLEADA, и выполните оценку снижения активности [см. Клиническая фармакология (12.3)].

Субстраты P-*gp*, BCRP или OATP1B1.

Клинически показано, что апалутамид является слабым индуктором P-гликопротеина (P-*gp*), белка резистентности к раку молочной железы (BCRP) и транспортирующего органические анионы полипептида 1B1 (OATP1B1). В установившемся состоянии апалутамид снижал содержание вещества в плазме у фексофенадина (субстрат P-*gp*) и розувастатина (субстрат BCRP/OATP1B1). Одновременное применение ERLEADA с лекарственными средствами, которые являются субстратами P-*gp*, BCRP или OATP1B1 может приводить к снижению воздействия этих лекарственных средств. Соблюдайте осторожность, если субстраты P-*gp*, BCRP или OATP1B1 необходимо принимать совместно с ERLEADA, и оцените снижение активности в случае продолжения приема лекарственного средства [см. Клиническая фармакология (12.3)].

8. Применение в особых группах населения.

8.1. Беременность.

Сводка рисков.

Безопасность и эффективность для женщин ERLEADA не установлены. На основании механизма действия ERLEADA может нанести вред плоду и привести к прерыванию беременности [см. Клиническая фармакология (12.1)]. Отсутствуют данные о применении ERLEADA у беременных женщин. ERLEADA не показан для применения у женщин, поэтому исследований эмбриофетальной токсичности апалутамида у животных не проводили.

8.2. Кормление грудью.

Сводка рисков.

Безопасность и эффективность для женщин ERLEADA не установлены. Отсутствуют данные о присутствии апалутамида или его метаболитов в грудном молоке, влиянии на ребенка грудного возраста или влиянии на образование молока.

8.3. Женщины и мужчины с детородным потенциалом.

Контрацепция.

Мужчины.

На основании механизма действия и результатов исследования репродуктивной функции у животных рекомендуем пациентам мужского пола, имеющим партнерш женского пола с репродуктивным потенциалом, использовать эффективную контрацепцию во время лечения и в течение 3 месяцев после последней дозы ERLEADA [см. Применение в особых группах населения (8.1)].

Бесплодие.

Мужчины.

На основании исследований на животных можно сделать вывод, что ERLEADA может влиять на репродуктивную функцию у мужчин с репродуктивным потенциалом [см. Доклиническая токсикология (13.1)].

8.4. Применение в педиатрии.

Безопасность и эффективность применения ERLEADA у пациентов детского возраста не установлена.

8.5. Применение в гериатрии.

Из 1327 пациентов, получавших ERLEADA в клинических исследованиях, 19% пациентов были моложе 65 лет, 41% пациентов были в возрасте от 65 лет до 74 лет и 40% были в возрасте 75 лет и старше.

Не было отмечено никаких общих различий в эффективности между более пожилыми и более молодыми пациентами.

У пациентов, получавших ERLEADA (n=1073) нежелательные реакции 3-4 степени отмечались у 39% пациентов младше 65 лет, у 41% пациентов в возрасте 65-74 лет и у 49% пациентов в возрасте 75 лет или старше. Частота падений у пациентов, получающих ERLEADA с андроген-депривационной терапией, повышалась у пожилых людей, наблюдалась у 8% пациентов моложе 65 лет, 10% пациентов в возрасте 65-74 лет и 19% пациентов в возрасте 75 лет или старше.

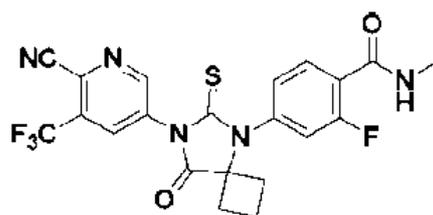
10. Передозировка.

Специфический антидот для передозировки апалутамидом неизвестен. В случае передозировки прекратите прием ERLEADA, принимайте общие поддерживающие меры до тех пор, пока не уменьшатся или не исчезнут клинические признаки токсичности.

11. Описание.

Апалутамид, представляющий собой активный ингредиент ERLEADA, представляет собой ингибитор андрогенового рецептора. Химическое наименование: (4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид). Апалутамид представляет собой порошок белого или слегка желтого цвета. Апалутамид практически нерастворим в водной среде в широком диапазоне значений pH.

Молекулярная масса составляет 477,44, а молекулярная формула -  $C_{21}H_{15}F_4N_5O_2S$ .  
Структурная формула:



ERLEADA (апалутамид) поставляется в виде таблеток, покрытых пленочной оболочкой, для перорального введения, содержащих 60 мг апалутамида. Неактивные ингредиенты ядра таблетки представляют собой: коллоидный безводный диоксид кремния, кроскармеллозу натрия, гидроксипропилметилцеллюлозы ацетата сукцинат, стеарат магния, микрокристаллическую целлюлозу и силицированную микрокристаллическую целлюлозу.

Таблетки обрабатывают путем нанесения доступного на рынке пленочного покрытия, содержащего следующие эксципиенты: оксид железа черный, оксид железа желтый, полиэтиленгликоль, поливиниловый спирт, тальк и диоксид титана.

## 12. Клиническая фармакология.

### 12.1. Механизм действия.

Апалутамид представляет собой ингибитор андрогенового рецептора (AR), который напрямую связывается с лиганд-связывающим доменом AR. Апалутамид ингибирует ядерную транслокацию AR, ингибирует связывание ДНК и препятствует AR-опосредованной транскрипции. Основным метаболитом N-десметилапалутамида является менее активным ингибитором AR и продемонстрировал одну треть активности апалутамида при анализе транскрипционного репортера *in vitro*. Введение апалутамида вызвало снижение пролиферации клеток опухоли и увеличение апоптоза, приводящее к уменьшению объема опухоли в мышинных моделях ксенотрансплантата рака предстательной железы.

### 12.2. Фармакодинамика.

#### Электрофизиология сердца.

Влияние апалутамида 240 мг один раз в сутки на интервал QTc оценивали в открытом неконтролируемом многоцентровом несравнительном специализированном исследовании QT у 45 пациентов с CRPC. Максимальное среднее изменение QTcF относительно исходного уровня составляло 12,4 мс (двусторонний верхний ДИ 90%: 16,0 мс). Анализ QT в зависимости от воздействия показал зависимое от концентрации увеличение QTcF для апалутамида и его активного метаболита.

### 12.3. Фармакокинетика.

Фармакокинетические параметры апалутамида представлены в виде среднего значения [среднеквадратичное отклонение (CO)], если не указано иное.  $C_{max}$  и площадь под кривой концентрации (AUC) апалутамида увеличивали пропорционально после многократного введения дозы от 30 до 480 мг один раз в сутки (отличие в 0,125-2 раза по сравнению с рекомендуемой дозой). После введения рекомендованной дозы установившееся состояние апалутамида было достигнуто через 4 недели, и средний коэффициент накопления увеличивался приблизительно в 5 раз.  $C_{max}$  апалутамида составляла 6,0 мкг/мл (1,7), а AUC - 100 мкг-ч/мл (32) в установившемся состоянии. Ежедневные колебания концентраций апалутамида в плазме были низкими, при этом отношение пика к впадине составляло 1,63. Увеличение кажущегося клиренса (CL/F) наблюдали при повторном введении дозы, вероятно, из-за индукции собственного метаболизма апалутамида. Эффект аутоиндукции, вероятно, достигал максимального значения при рекомендованной дозе, поскольку воздействие апалутамида в диапазоне доз от 30 до 480 мг пропорционально дозе.

$C_{max}$  основного активного метаболита N-десметилапалутамида составляла 5,9 мкг/мл (1,0), а AUC составляла 124 мкг-ч/мл (23) в установившемся состоянии после рекомендованной дозы. N-десметилапалутамид характеризовался плоским профилем зависимости концентрации от времени в установившемся состоянии со средним отношением пика к впадине, равным 1,27. Среднее отношение AUC метаболита/исходного лекарственного препарата для N-десметилапалутамида после введения повторной дозы составляло 1,3. На основании системного воздействия, относительной активности и фармакокинетических свойств можно заключить, что N-десметилапалутамид, вероятно, способствовал клинической активности апалутамида.

#### Поглощение.

Средняя абсолютная биодоступность при пероральном введении составила приблизительно 100%. Медианное время достижения пиковой концентрации в плазме ( $t_{max}$ ) составляло 2 часа (диапазон: от 1 до 5 часов).

#### Влияние пищи.

Введение апалутамида здоровым субъектам в условиях натощак и с пищей с высоким содержанием жиров (приблизительно 500-600 калорий жиров, 250 калорий углеводов и 150 калорий белков) не

приводило к клинически значимым изменениям  $C_{\max}$  и AUC. Медианное время достижения  $t_{\max}$  увеличивалось приблизительно на 2 часа после приема пищи.

Распределение.

Средний кажущийся объем распределения в установившемся состоянии апалутамида составлял приблизительно 276 л.

Апалутамид на 96%, а N-десметилапалутамид на 95% были связаны с белками плазмы вне зависимости от концентрации.

Выведение.

CL/F апалутамида составлял 1,3 л/ч после однократного введения дозы и повышался до 2,0 л/ч в установившемся состоянии после введения дозы один раз в сутки, вероятно, из-за аутоиндукции CYP3A4. Средний эффективный период полувыведения для апалутамида у пациентов составлял приблизительно 3 дня в установившемся состоянии.

Метаболизм.

Метаболизм является основным способом выведения апалутамида. Апалутамид метаболизируется главным образом CYP2C8 и CYP3A4 с образованием активного метаболита N-десметилапалутамида. Участие CYP2C8 и CYP3A4 в метаболизме апалутамида по оценкам составляет 58% и 13% после однократной дозы, но в установившемся состоянии изменяется до 40% и 37% соответственно.

Апалутамид составлял 45%, а N-десметилапалутамид составлял 44% от общей AUC после однократного перорального введения 240 мг меченного радиоизотопом апалутамида.

Выведение.

До 70 дней после однократного перорального введения меченного радиоизотопом апалутамида 65% дозы выводилось с мочой (1,2% дозы в виде неизмененного апалутамида и 2,7% в виде N-десметилапалутамида) и 24% выводилось с фекалиями (1,5% от дозы в виде неизмененного апалутамида и 2% в виде N-десметилапалутамида).

Особые группы пациентов.

Не наблюдалось никаких клинически значимых различий в фармакокинетике апалутамида или N-десметилапалутамида в зависимости от возраста (18-94 года (лет)), расовой принадлежности (афроамериканцы, азиаты (кроме японцев), японцы), от легкого до умеренного нарушения функции почек (eGFR 30-89 мл/мин, 1,73 м, по оценке модификации рациона питания по уравнению венозного заболевания [MDRD]) или от легкого (класс А по шкале Чайлда-Пью) до умеренного (класс В по шкале Чайлда-Пью) нарушения функции печени.

Эффект тяжелой почечной недостаточности или почечной недостаточности в терминальной стадии (eGFR  $\leq$ 29 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, MDRD) или тяжелое нарушение функции печени (класс С по шкале Чайлда-Пью) на фармакокинетику апалутамида неизвестен.

Взаимодействия между лекарственными препаратами.

Влияние других лекарственных препаратов на ERLEADA.

Активные ингибиторы CYP2C8.

$C_{\max}$  апалутамида уменьшалась на 21%, а AUC повышалась на 68% после совместного введения ERLEADA в виде однократной дозы 240 мг с гемфиброзилом (активный ингибитор CYP2C8). Предполагается, что гемфиброзил увеличивает  $C_{\max}$  апалутамида в установившемся состоянии на 32%, а AUC - на 44%. В случае активных функциональных групп (сумма несвязанного апалутамида плюс скорректированный на активность несвязанный N-десметилапалутамид) предполагаемая  $C_{\max}$  в установившемся состоянии увеличилась на 19%, а AUC - на 23%.

Сильные ингибиторы CYP3A4.

$C_{\max}$  апалутамида уменьшилась на 22%, а AUC не изменилась после совместного введения ERLEADA в виде однократной дозы 240 мг с итраконазолом (сильный ингибитор CYP3A4). Предполагается, что кетоконазол (активный ингибитор CYP3A4) увеличивает AUC однократной дозы апалутамида на 24%, но при этом ожидается, что AUC не влияет на  $C_{\max}$ . Предполагается, что кетоконазол увеличивает  $C_{\max}$  апалутамида в установившемся состоянии на 38%, а AUC - на 51%. В отношении активных функциональных групп предполагаемая  $C_{\max}$  в установившемся состоянии увеличилась на 23%, а AUC - на 28%.

Индукторы CYP3A4/CYP2C8.

Предполагается, что рифампин (активный индуктор CYP3A4 и умеренный индуктор CYP2C8) снижает  $C_{\max}$  апалутамида в установившемся состоянии на 25%, а AUC - на 34%. В отношении активных функциональных групп предполагаемая  $C_{\max}$  в установившемся состоянии снижалась на 15%, а AUC - на 19%.

Снижающие кислотность агенты.

Апалутамид не является ионизируемым при соответствующем физиологическом значении pH, поэтому снижающие кислотность агенты (например, ингибитор протонного насоса, антагонист H<sub>2</sub>-рецептора, антацид) не влияют на растворимость и биодоступность апалутамида.

Лекарственные препараты, влияющие на транспортеры.

В условиях *in vitro* апалутамид и N-десметилапалутамид являются субстратами для P-гр, но не

BCRP, OATP1B1 и OATP1B3. Поскольку апалутамид полностью абсорбируется после перорального введения, P-*gp* не ограничивает всасывание апалутамида, и, следовательно, ожидается, что ингибирование или индуцирование P-*gp* не повлияет на биодоступность апалутамида.

Влияние ERLEADA на другие лекарственные препараты.

Субстраты CYP.

Исследования *in vitro* показали, что апалутамид и N-десметилапалутамид являются умеренными или активными индукторами CYP3A4 и CYP2B6, умеренными ингибиторами CYP2B6 и CYP2C8 и слабыми ингибиторами CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4. Апалутамид и N-десметилапалутамид не влияют на CYP1A2 и CYP2D6 в терапевтически значимых концентрациях.

Совместное введение ERLEADA вместе с однократными пероральными дозами чувствительных субстратов CYP приводило к снижению на 92% AUC мидазолама (субстрат CYP3A4), снижению на 85% AUC омепразола (субстрат CYP2C19) и снижению на 46% AUC S-варфарина (субстрат CYP2C9). ERLEADA не вызывал клинически значимых изменений при воздействии на субстрат CYP2C8.

Субстраты P-*gp*, BCRP и OATP1B1.

Совместное введение ERLEADA вместе с однократными пероральными дозами субстратов транспортера снижало на 30% AUC фексофенадина (субстрат P-*gp*) и на 41% - розувастатина (субстрат BCRP/OATP1B1), но не оказывало влияния на  $C_{max}$ .

Субстраты UGT.

Апалутамид может индуцировать UGT. Одновременное введение ERLEADA с лекарственными средствами, которые представляют собой субстраты UGT, может приводить к снижению воздействия этих лекарственных средств.

Субстраты OCT2, OAT1, OAT3 и MATES.

В условиях *in vitro* апалутамид и N-десметилапалутамид ингибируют транспортер 2 органических катионов (OCT2), транспортер 3 органических анионов (OAT3) и белки множественной лекарственной устойчивости и выведения токсинов (MATES), и не ингибируют транспортер 1 органических катионов. Предполагается, что апалутамид не приводит к клинически значимым изменениям при воздействии на субстрат OAT3.

Аналог GnRH.

У субъектов с mCSPC, получавших лейпролида ацетат (аналог GnRH), который вводят совместно с апалутамидом, данные ФК означают, что апалутамид не оказывал заметного влияния на воздействие лейпролида в установившемся состоянии.

13. Доклиническая токсикология.

13.1. Канцерогенез, мутагенез, нарушение репродуктивной функции.

Для оценки канцерогенного потенциала апалутамида не проводили долгосрочных исследований на животных. Апалутамид не индуцировал мутации в анализе обратных мутаций у бактерий (Эймса) и не был генотоксичен ни в анализе на хромосомные aberrации *in vitro*, ни в анализе на выявление микроядер *in vivo* в костном мозге крыс или в анализе методом ДНК-комет *in vivo* у крыс.

В исследованиях токсичности повторных доз у самцов крыс (до 26 недель) и собак (до 39 недель) наблюдали атрофию предстательной железы и семенных пузырьков, аспермию/гипоспермию, дегенеративные изменения и/или гиперплазию канальцев или гипертрофию интерстициальных клеток в репродуктивной системе при  $\geq 25$  мг/кг/сутки у крыс (в 1,4 раза выше воздействия у человека на основании AUC) и  $\geq 2,5$  мг/кг/сутки у собак (в 0,9 раза выше воздействия у человека на основании AUC).

В исследовании репродуктивной функции у самцов крыс через 4 недели введения дозы  $\geq 25$  мг/кг/сутки (что составляет приблизительно 0,8 раза от воздействия у человека на основании AUC) наблюдали уменьшение концентрации и подвижности сперматозоидов, увеличение патологических морфологических изменений сперматозоидов, снижение частоты половых актов и коэффициента фертильности (при совокуплении с самками, не получавшими лечение), а также уменьшение веса вторичных половых желез и придатков яичек. Через 4 недели введения 150 мг/кг/сутки (в 5,7 раза больше, чем воздействие у человека на основании AUC) наблюдали снижение числа живых плодов из-за повышенной частоты выкидышей до и/или после потери имплантата. Эффекты на самцов крыс были обратимыми через 8 недель с момента последнего введения апалутамида.

14. Клинические исследования.

Эффективность и безопасность терапии ERLEADA была установлена в двух рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследованиях.

TITAN (NCT02489318). Метастатический кастрационно-чувствительный рак предстательной железы (mCSPC).

Исследование TITAN представляло собой двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое международное клиническое исследование, в котором рандомизировали 1052 пациента с mCSPC (1:1) для приема либо ERLEADA перорально в дозе 240 мг один раз в день (N=525), либо плацебо один раз в день (N=527). Все пациенты в исследовании TITAN одновременно получали аналог

гонадотропин-высвобождающего гормона (GnRH), или им ранее проводили двустороннюю орхизектомию. Пациентов стратифицировали по шкале Глисона при постановке диагноза, по предшествующему применению доцетаксела и по региону мира. Пациенты с высоко- и малообъемным mCSPC соответствовали критериям включения в исследование. Высокообъемное заболевание определялось как метастазы, затрагивающие внутренние органы с 1 поражением костной ткани, или наличие 4 или более поражений костной ткани, причем по меньшей мере 1 из них должны находиться в костной структуре за пределами позвоночного столба и тазовых костей.

Ниже приведена информация о пациентах и исходные характеристики заболевания в различных группах лечения. Медианный возраст составлял 68 лет (диапазон 43-94), и 23% пациентов были в возрасте 75 лет или старше. Распределение по расовой принадлежности было следующим: 68% - европеоидная, 22% - монголоидная, а 2% - негроидная. У шестидесяти трех (63%) пациентов отмечалось высокообъемное заболевание, а у 37% - малообъемное заболевание. У 16% пациентов ранее была проведена хирургия, радиотерапия предстательной железы или и то, и другое. У большинства пациентов число пунктов по шкале Глисона составляло 8 или выше (67%). Шестидесять восемь процентов (68%) пациентов ранее получали лечение антиандрогеном (бикалутамидом, флутамидом или нилутамидом). На момент регистрации в исследовании у всех пациентов, кроме одного в группе плацебо, общее состояние по шкале Восточной объединенной онкологической группы (ECOG PS) оценивалось как 0 или 1.

Основными показателями результатов эффективности исследования были общая выживаемость (OS) и выживаемость без прогрессирования по рентгенографическим данным (PFS). Выживаемость без прогрессирования по рентгенографическим данным была основана на оценке исследователя и определялась как время от рандомизации до прогрессирования по рентгенографическим данным или до летального исхода. Прогрессирование заболевания по рентгенографическим данным определяли путем выявления 2 или более новых очагов поражения костной ткани на сканировании с подтверждением (критерии рабочей группы 2 по раку предстательной железы) и/или прогрессирования заболевания мягких тканей.

Статистически значимое улучшение OS и rPFS было продемонстрировано у пациентов, рандомизированных для получения ERLEADA, по сравнению с пациентами, рандомизированными для получения плацебо. Результаты для OS основаны на заранее определенном промежуточном анализе эффективности. Результаты определения эффективности TITAN приведены в табл. 5 и на фиг. 1 и 2.

Таблица 5

Сводные данные по результатам оценки эффективности - группа с назначенным лечением mCSPC (TITAN)

Конечный показатель	ERLEADA N=525	Плацебо N=527
Общая выживаемость <sup>a</sup>		
Летальные исходы (%)	83 (16%)	117 (22%)
Медианное значение, месяцы (ДИ 95%) <sup>d</sup>	H/O (H/O, H/O)	H/O (H/O, H/O)
Отношение рисков (ДИ 95%) <sup>b</sup>	0,67 (0,51, 0,89)	
р-значение <sup>c</sup>	0,0053	
Выживаемость без прогрессирования по рентгенографическим данным		
Прогрессирование заболевания или летальный исход (%)	134 (26%)	231 (44%)
Медианное значение, месяцы (ДИ 95%) <sup>d</sup>	H/O (H/O, H/O)	22,1 (18, 33)
Отношение рисков (ДИ 95%) <sup>b</sup>	0,48 (0,39, 0,60)	
р-значение <sup>c</sup>	<0,0001	

<sup>a</sup> Промежуточный анализ основан на 50% от общего числа событий, запланированного для проведения итогового анализа. Заданное значение альфа=0,01.

<sup>b</sup> Отношение рисков получено по стратифицированной модели пропорциональных рисков. Отношение рисков <1 указывает на преимущества ERLEADA.

<sup>c</sup> р-значение определяется по логранговому критерию, стратифицированному по шкале Глисона при постановке диагноза ( $\leq 7$  или  $> 7$ ), по региону (CA/EC или остальные страны) и предшествующему применению доцетаксела (да или нет).

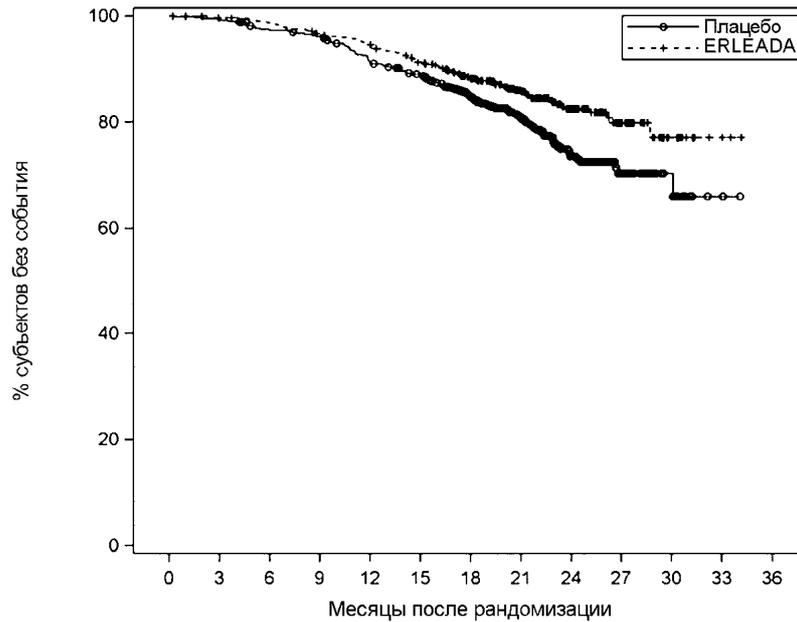
<sup>d</sup> H/O - не подлежит оценке 4.

В следующих подгруппах пациентов наблюдали стабильное улучшение rPFS: объем заболевания (высокий или малый), предшествующее применение доцетаксела (да или нет) и показатель по шкале Глисона при постановке диагноза ( $\leq 7$  или  $> 7$ ).

В следующих подгруппах пациентов наблюдали стабильное улучшение OS: объем заболевания (высокий или малый) и показатель по шкале Глисона при постановке диагноза ( $\leq 7$  или  $> 7$ ).

Лечение ERLEADA статистически существенно замедляло начало цитотоксической химиотерапии (HR=0,39, ДИ 95%, 0,27, 0,56:  $p < 0,0001$ ).

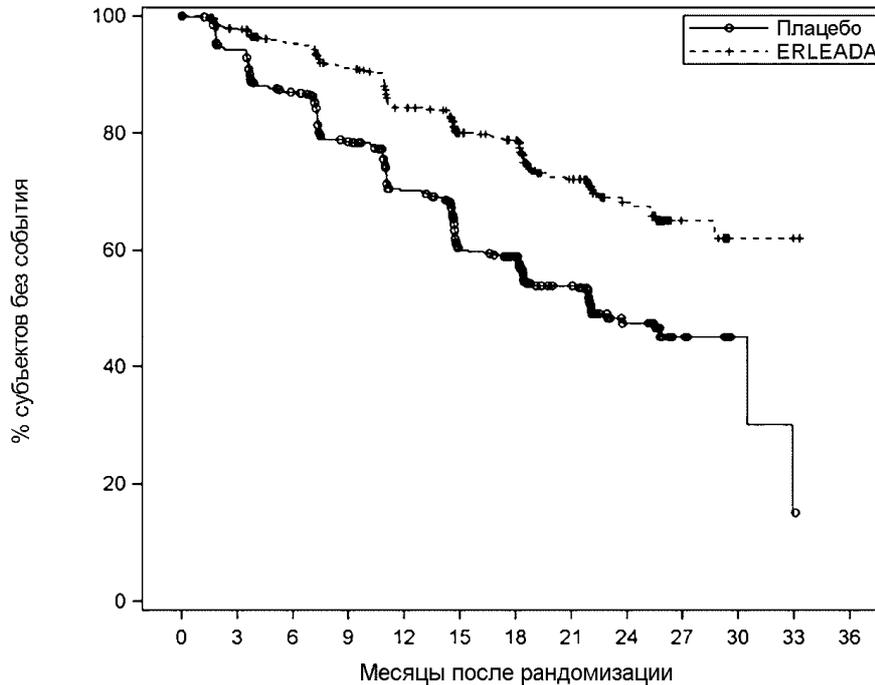
Фиг. 1. График Каплана-Мейера общей выживаемости (OS); группа с назначенным лечением mCSPC (TITAN).



Субъекты с риском.

Плацебо	527	524	509	502	473	456	387	263	142	59	16	3	0
ERLEADA	525	519	513	500	490	467	410	289	165	60	14	3	0

Фиг. 2. График Каплана-Мейера выживаемости без прогрессирования по рентгенографическим данным (rPFS); группа с назначенным лечением mCSPC (TITAN).



Субъекты с риском.

Плацебо	527	488	437	381	325	240	229	140	57	14	3	1	0
ERLEADA	525	498	469	434	389	326	315	194	89	21	2	1	0

SPARTAN (NCT01946204). Неметастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы (nmCRPC).

Исследование SPARTAN представляло собой двойное слепое рандомизированное (2:1) плацебо-контролируемое клиническое исследование, в котором рандомизировали 1207 пациентов с nmCRPC (2:1) для приема либо ERLEADA перорально в дозе 240 мг один раз в сутки (N=806), либо плацебо один раз в сутки (N=401). Все пациенты в исследовании SPARTAN одновременно получали аналог гонадотропин-высвобождающего гормона (GnRH), или им проводили двустороннюю орхизктомия. Пациентов стратифицировали по времени удвоения простатоспецифического антигена (PSA) (PSADT), применению

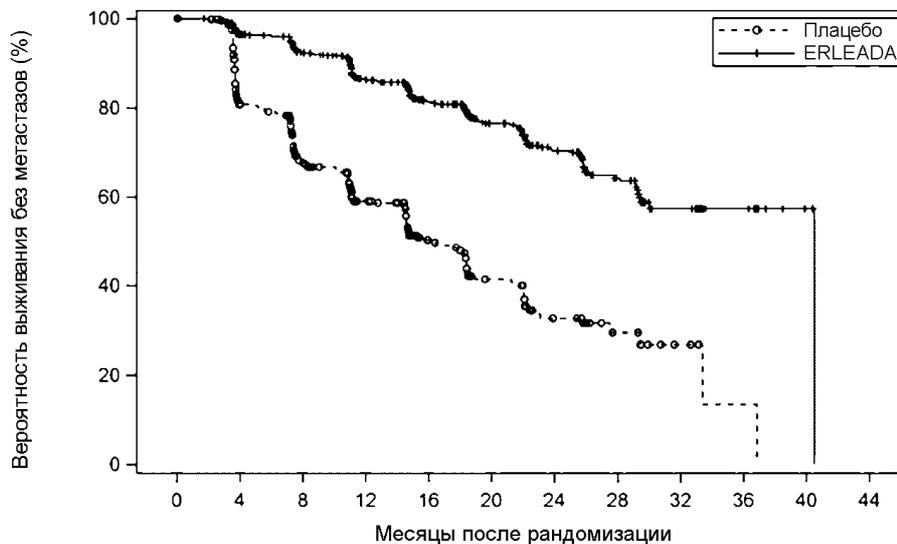
защищающих костную ткань агентов и наличие локально-регионарного заболевания. Пациенты должны были иметь PSADT  $\leq 10$  месяцев и неметастатическое заболевание, подтвержденное посредством независимой центральной оценки в слепом режиме (BICR). Результаты анализа PSA засекречивали и не использовали для прекращения лечения. Пациенты, рандомизированные в одну из групп, прекращали лечение в случае появления рентгенологических признаков прогрессирования заболевания, подтвержденных BICR, только локально-регионарного прогрессирования, начала нового лечения, развития недопустимой токсичности или исключения из исследования.

Ниже приведена информация о пациентах и исходные характеристики заболевания в различных группах лечения. Медианный возраст составлял 74 года (диапазон 48-97 лет), и 26% пациентов были в возрасте 80 лет или старше. Распределение по расовой принадлежности было следующим: 66% - европеоидная, 12% - монголоидная и 6% - негроидная. Семьдесят семь процентов (77%) пациентов в обеих группах лечения ранее подвергались хирургическому вмешательству или радиотерапии предстательной железы. При включении в исследование у большинства пациентов показатель по шкале Глисона был 7 или выше (78%) процентов, у (15%) пациентов отмечались тазовые лимфатические узлы размером 2 см. Семьдесят три процента (73%) пациентов ранее получали лечение антиандрогеном; 69% пациентов получали бикалутамид и 10% пациентов получали флутамид. На момент регистрации в исследовании у всех пациентов общее состояние по шкале Восточной объединенной онкологической группы (ECOG PS) оценивалось как 0 или 1. Среди пациентов, прекративших исследуемое лечение (N=279 для плацебо, а N=314 для ERLEADA), большая доля (80%) пациентов, лечившихся плацебо, получала последующую терапию по сравнению с пациентами, лечившимися ERLEADA (56%). В целом локально-регионарное прогрессирование наблюдали у 2% пациентов.

Основным показателем эффективности в исследовании была выживаемость без метастазов (MFS), определяемая как время от рандомизации до момента появления первых признаков подтвержденных BICR отдаленных метастазов, определенных как новые поражения или поражения мягких тканей, или увеличение лимфатических узлов выше бифуркации подвздошной артерии, или до смерти по любой причине, в зависимости от того, что происходило раньше. Дополнительные конечные показатели эффективности представляли собой время до появления метастазов (TTM), выживаемость без прогрессирования (PFS), которая также включает локально-регионарное прогрессирование, время до прогрессирования симптомов и общую выживаемость (OS).

Статистически значимое улучшение MFS было продемонстрировано у пациентов, рандомизированных для получения ERLEADA, по сравнению с пациентами, рандомизированными для получения плацебо. Согласованные результаты наблюдали во всех подгруппах пациентов, включая PSADT ( $\leq 6$  месяцев или  $>6$  месяцев), предшествующее применение защищающего костную ткань агента (да или нет) и локально-регионарное заболевание (N0 или N1). Основные показатели эффективности были подтверждены статистически значимыми улучшениями TTM, PFS и времени до прогрессирования симптомов. Данные общей выживаемости (OS) не были полными на момент конечного анализа MFS (24% от требуемого числа явлений). Результаты оценки эффективности по таким показателям, как MFS, TTM и PFS, в исследовании SPARTAN приведены на фиг. 3 и в табл. 6.

Фиг. 3. Кривая выживаемости без метастазов (MFS) Каплана-Мейера в исследовании SPARTAN (nmCRPC).



Субъекты с риском.

Плацебо	401	291	220	153	91	58	34	13	5	1	0	0
ERLEADA	806	713	652	514	398	282	180	96	36	1	3	0

Результаты оценивания эффективности на основании BICR (SPARTAN)

Конечный показатель	Кол-во явлений (%)		Медианное значение [месяцы (ДИ 95%)]		HR (ДИ 95%), р-значение (логранговый критерий)
	ERLEADA (n=806)	Плацебо (N=401)	ERLEADA	Плацебо	
Выживаемость без метастазов	184 (23%)	194 (48%)	40,5 (Н/О, Н/О)	16,2 (15, 18)	0,28 (0,23, 0,35) <0,0001
Время до появления метастазов	175 (22%)	191 (48%)	40,5 (Н/О, Н/О)	16,6 (15, 18)	0,27, (0,22, 0,34) <0,0001
Выживаемость без прогрессирования	200 (25%)	204 (51%)	40,5 (Н/О, Н/О)	14,7 (14, 18)	0,29, (0,24, 0,36) <0,0001

<sup>1</sup> Все анализы стратифицированы по времени удвоения PSA, применению защищающего костную ткань агента и состоянию локально-регионарного заболевания.

Н/О=не подлежит оценке.

16. Форма выпуска/хранение и обращение.

Таблетки ERLEADA (апалутамид) 60 мг, покрытые пленочной оболочкой, представляют собой слегка желтоватые или серовато-зеленые продолговатые таблетки с тиснением "AR 60" на одной стороне. Таблетки ERLEADA 60 мг поставляются во флаконах, содержащих 120 таблеток. Каждый флакон содержит силикагелевый осушитель.

Номер NDC 59676□600□12.

Хранение и обращение.

Хранить при температуре от 20°C до 25°C (от 68°F до 77°F): допускается отклонение от 15°C до 30°C (от 59°F до 86°F) [см. USP, контролируемая комнатная температура].

Хранить в оригинальной упаковке. Не выбрасывать осушитель. Защищать от света и влаги.

17. Информация для пациента.

Пациенту рекомендуется ознакомиться с утвержденной FDA информацией, прилагаемой к лекарственному препарату (информация для пациента).

Ишемические сердечно-сосудистые явления.

Сообщите пациентам, что прием ERLEADA был связан с ишемическими сердечно-сосудистыми явлениями. Рекомендуйте пациентам немедленно обратиться за медицинской помощью при появлении каких-либо симптомов, указывающих на возникновение сердечно-сосудистого явления [см. Предупреждения и меры предосторожности (5.1)].

Падения и переломы.

Сообщите пациентам, что прием ERLEADA связан с повышением частоты падений и переломов [см. Предупреждения и меры предосторожности (5.2, 5.3)].

Судорожные приступы.

Сообщите пациенту, что прием ERLEADA связан с повышенным риском судорожного приступа. Обсудите состояния, которые могут способствовать возникновению судорожных приступов, и лекарственные средства, которые могут снижать порог судорожных приступов. Сообщите пациентам о риске участия в любой деятельности, при которой пациент может причинить серьезный вред себе или другим при внезапной потере сознания. Сообщите пациентам, что им необходимо немедленно обратиться к лечащему врачу в случае развития судорожного приступа [см. Предупреждения и меры предосторожности (5.4)].

Сыпь.

Сообщите пациентам, что прием ERLEADA связан с появлением сыпей и что в случае возникновения сыпи им необходимо сообщить об этом своему лечащему врачу [см. Нежелательные реакции (6.1)].

Доза и способ введения.

Сообщите пациентам, получающим сопутствующую терапию аналогом гонадотропин-высвобождающего-гормона (GnRH), что они должны продолжать это лечение в течение курса лечения ERLEADA.

Объясните пациентам, что им нужно принимать дозу в одно и то же время каждый день (один раз в сутки). ERLEADA можно принимать вне зависимости от приема пищи. Каждую таблетку следует проглатывать целиком.

Сообщите пациентам, что в случае пропуска приема суточной дозы ERLEADA им следует как можно скорее принять обычную дозу в тот же день, а на следующий день снова вернуться к обычной схеме приема. Пациенту не следует принимать дополнительные таблетки, чтобы компенсировать пропущенную дозу [см. Доза и способ введения (2.1)].

Эмбриофетальная токсичность.

Сообщите пациентам, что ERLEADA может нанести вред развивающемуся плоду. Рекомендуйте

пациентам мужского пола, имеющим партнерш женского пола с репродуктивным потенциалом, использовать эффективную контрацепцию во время лечения и в течение 3 месяцев после последней дозы ERLEADA. Рекомендуйте пациентам мужского пола использовать презервативы в случае сексуального контакта с беременной женщиной [см. Предупреждения и меры предосторожности (5.5)].

Бесплодие.

Сообщите пациентам мужского пола, что ERLEADA может нарушать репродуктивную функцию, и рекомендуйте не становиться донором спермы во время терапии и в течение 3 месяцев после последней дозы ERLEADA [см. Применение в особых группах населения (8.3)].

Производство: Janssen Ortho LLC Gurabo, PR 00778.

Произведено по заказу: Janssen Products, LP Horsham, PA 19044

©2019 Janssen Pharmaceutical Companies.

<p>ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТА ERLEADA® (эр-ли-да) (апалутамид) Таблетки</p>
<p>Что такое ERLEADA? ERLEADA представляет собой рецептурный лекарственный препарат, используемый для лечения рака предстательной железы: который распространился на другие части тела и все еще реагирует на медицинское или хирургическое лечение, снижающее уровень тестостерона, ИЛИ который не распространился на другие части тела и больше не реагирует на медицинский или хирургический тестостерон. Эффективность или безопасность ERLEADA для женщин неизвестна. Эффективность или безопасность ERLEADA для детей неизвестна.</p>
<p>Прежде чем принимать ERLEADA, сообщите своему лечащему врачу обо всех своих заболеваниях, в том числе: наличие в анамнезе заболевания сердца; повышенное артериальное давление; сахарный диабет; наличие аномальных количеств жира или холестерина в вашей крови (дислипидемия); наличие в анамнезе судорожных приступов, повреждений головного мозга, инсульта или опухолей головного мозга; беременность или планирование беременности. ERLEADA может нанести вред вашему неродившемуся ребенку и привести к прерыванию беременности; (выкидыш); наличие беременного партнера или партнера, который может забеременеть. Люди мужского пола с партнершами женского пола, которые могут забеременеть, должны применять эффективный контроль рождаемости (контрацепцию) во время лечения и в течение 3 месяцев после последней дозы ERLEADA. Люди мужского пола должны использовать презерватив во время сексуальных контактов с беременной женщиной. Любые вопросы относительно контрацепции можно обсудить с лечащим врачом. Кормите грудью в настоящее время или планируете кормить грудью. Неизвестно, попадает ли ERLEADA в грудное молоко. Сообщите своему лечащему врачу обо всех принимаемых лекарствах, включая отпускаемые по рецепту и отпускаемые без рецепта лекарственные препараты, витамины и пищевые добавки на основе трав. ERLEADA может взаимодействовать со множеством других лекарственных препаратов. Вы не должны начинать или прекращать прием любых лекарственных препаратов без обсуждения с врачом, выписавшим ERLEADA. Учитывайте все принимаемые препараты. Имейте при себе их список, чтобы показать лечащему врачу и фармацевту при получении нового препарата.</p>
<p>Как принимать ERLEADA? Принимайте ERLEADA в строгом соответствии с указаниями вашего лечащего врача. При необходимости ваш лечащий врач может изменить дозу. Не прекращайте прием назначенной дозы ERLEADA без предварительного обсуждения с вашим лечащим врачом. Принимайте назначенную дозу ERLEADA 1 раз в день, в одно и то же время дня. ERLEADA можно принимать вне зависимости от приема пищи. Проглатывайте таблетки ERLEADA целиком. Если вы пропустили дозу ERLEADA, примите обычную дозу как можно скорее в тот же день. На следующий день вернитесь к своей обычной схеме приема. Не следует принимать дополнительные таблетки, чтобы компенсировать пропущенную дозу.</p>

Во время лечения препаратом ERLEADA вам необходимо начинать или продолжать терапию аналогом гонадотропин-высвобождающего гормона (GnRH), если вам не проводили хирургическое вмешательство для снижения количества тестостерона в теле (хирургическая кастрация).

Если вы приняли слишком много ERLEADA, обратитесь к своему лечащему врачу или в отделение реанимации ближайшей больницы.

Каковы возможные побочные эффекты ERLEADA?

ERLEADA может приводить с серьезным побочным эффектам, включая:

**Заболевание сердца.** У некоторых людей во время лечения ERLEADA отмечалась блокировка артерий сердца, которая может привести к летальному исходу. Ваш лечащий врач будет следить за признаками и симптомами сердечных проблем во время лечения ERLEADA. Обратитесь к своему лечащему врачу или в ближайшее отделение скорой помощи, если у вас появляется боль в груди или дискомфорт в состоянии покоя, или в процессе той или иной деятельности, или одышка во время приема ERLEADA.

**Переломы и падения.** Лечение препаратом ERLEADA может привести к ослаблению костей и мышц и может увеличить риск падения и переломов. У людей во время лечения ERLEADA происходили падения и переломы. Ваш лечащий врач должен следить за рисками падений и переломов во время лечения ERLEADA.

**Судорожный приступ.** Лечение ERLEADA может повысить риск появления судорожных приступов. Вы должны избегать действий, при которых вы можете нанести серьезный вред себе или другим при внезапной потере сознания. Сообщите своему лечащему врачу, если вы потеряли сознание или у вас был судорожный приступ. Ваш лечащий врач должен отменить ERLEADA, если у вас случился судорожный приступ во время лечения.

Самые частотные побочные эффекты ERLEADA включают:

ощущение сильной усталости;	снижение веса;
боль в суставах;	гипертензия;
сыпь. Сообщите своему лечащему врачу, если у вас появляется сыпь.	приливы;
снижение аппетита;	диарея;
падение;	перелом.

Препарат ERLEADA может вызывать нарушение репродуктивной функции у мужчин, что может повлиять на способность зачать ребенка. Поговорите со своим лечащим врачом,

если у вас возникают какие-либо сомнения в отношении репродуктивной функции. Не становитесь донором спермы во время лечения ERLEADA и в течение 3 месяцев после последней дозы ERLEADA.

Сообщайте лечащему врачу о появлении любого из беспокоящих или не проходящих побочных эффектов. Перечислены не все возможные побочные эффекты ERLEADA. Обратитесь к своему лечащему врачу за медицинскими рекомендациями в отношении побочных эффектов. Вы можете сообщить о побочных эффектах FDA по телефону 1-800-FDA-1088.

Как хранить ERLEADA?

Храните ERLEADA при комнатной температуре от 68°F до 77°F (от 20°C до 25°C).

Храните ERLEADA в оригинальной упаковке.

Флакон ERLEADA содержит пакет с осушителем, который помогает сохранять лекарство сухим (защитить его от влаги). Не выбрасывайте (не утилизируйте) осушитель.

Защищайте ERLEADA от света и влаги.

Храните ERLEADA и все другие лекарства в недоступном для детей месте.

Общие сведения о безопасном и эффективном применении ERLEADA.

Препараты иногда назначают с целями, не входящими в перечень показаний в листке-вкладыше с информацией для пациента. Не используйте ERLEADA для лечения состояния, для которого он не назначен. Не передавайте ERLEADA другим людям, даже если у них наблюдаются такие же симптомы, как у вас, поскольку это может нанести им вред. За более подробной информацией обращайтесь к лечащему врачу. Можно попросить лечащего врача или фармацевта предоставить информацию о ERLEADA, подготовленную для профессиональных медицинских работников.

Какие ингредиенты входят в состав ERLEADA?

Активный ингредиент: апалутамид.

Неактивные ингредиенты: коллоидный безводный диоксид кремния, кроскармеллоза натрия, гидроксипропилметилцеллюлозы ацетата сукцинат, стеарат магния, микрокристаллическая целлюлоза и силицированная микрокристаллическая целлюлоза. Пленочная оболочка содержит оксид железа черный, оксид железа желтый, полиэтиленгликоль, поливиниловый спирт, тальк и диоксид титана.

Производство: Janssen Ortho LLC, Gurabo, PR 00778.

Произведено по заказу: Janssen Products, LP, Horsham, PA 19044

©2019 Janssen Pharmaceutical Companies

Для получения более подробной информации обратитесь в компанию Janssen Products, LPR 1-800-526-7736 (1-800-JANSSEN) или по адресу [www.erleada.com](http://www.erleada.com).

Настоящая информация для пациента утверждена Управлением по контролю за продуктами питания и лекарственными препаратами США.

Проверено: сентябрь 2019 г.

Описанные в настоящем документе примеры и варианты осуществления приведены только для иллюстрации, и различные модификации или изменения, которые могут предложить специалисты в данной области техники, считают включенными в сущность и сферу действия данной заявки и в объем приложенной формулы изобретения

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения метастатического кастрационно-чувствительного рака предстательной железы у человека мужского пола, включающий или состоящий из введения терапевтически эффективного количества антиандрогена в комбинации с андроген-депривационной терапией человеку мужского пола с метастатическим кастрационно-чувствительным раком предстательной железы, причем антиандроген представляет собой:

4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид, и

в котором введение антиандрогена в комбинации с андроген-депривационной терапией обеспечивает повышение общей выживаемости человека мужского пола относительно общей выживаемости в группе людей мужского пола с метастатическим кастрационно-чувствительным раком предстательной железы, причем указанной группе вводили плацебо в комбинации с андроген-депривационной терапией; или

в котором введение антиандрогена в комбинации с андроген-депривационной терапией обеспечивает повышение выживаемости без прогрессирования у человека мужского пола относительно выживаемости без прогрессирования в группе людей мужского пола с метастатическим кастрационно-чувствительным раком предстательной железы, причем указанной группе вводили плацебо в комбинации с андроген-депривационной терапией.

2. Способ по п.1, в котором человек мужского пола получал по меньшей мере одну предшествующую терапию для лечения рака, причем предшествующая терапия для лечения рака представляет собой облучение, хирургическое вмешательство или терапию доцетакселом.

3. Способ по п.1, в котором человек мужского пола ранее не получал лечения.

4. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид вводят человеку мужского пола ежедневно.

5. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид вводят человеку мужского пола перорально, необязательно, по схеме непрерывного ежедневного дозирования.

6. Способ по п.5, в котором 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид перорально вводят человеку мужского пола в дозе от 30 мг в день до 480 мг в день, необязательно, в дозе от 180 мг в день до 480 мг в день.

7. Способ по п.6, в котором 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид перорально вводят человеку мужского пола в дозе:

- (a) 30 мг в день;
- (b) 60 мг в день;
- (c) 90 мг в день;
- (d) 120 мг в день; или
- (d) 240 мг в день.

8. Способ по п.7, в котором 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид перорально вводят человеку мужского пола в дозе 240 мг в день.

9. Способ по п.8, в котором дозу 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида снижают до 180 мг в день или до 120 мг в день, если у человека мужского пола отмечается токсическая реакция 3-й степени или выше.

10. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором введение антиандрогена в комбинации с андроген-депривационной терапией обеспечивает повышение общей выживаемости и 33% снижение риска смерти; или повышение выживаемости без прогрессирования и 52% снижение риска прогрессирования по рентгенографическим данным или летальных исходов.

11. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид вводят в комбинации с по меньшей мере одним агонистом или антагонистом гонадотропин-

высвобождающего гормона (GnRH).

12. Способ по п.11, в котором по меньшей мере один агонист или антагонист GnRH представляет собой или содержит лейпролид, бусерелин, наферелин, гистрелин, гозерелин, деслорелин, дегареликс, озареликс, АВТ-620 (элаголикс), ТАК-385 (релуголикс), EP-100, KLN-2109 или трипторелин.

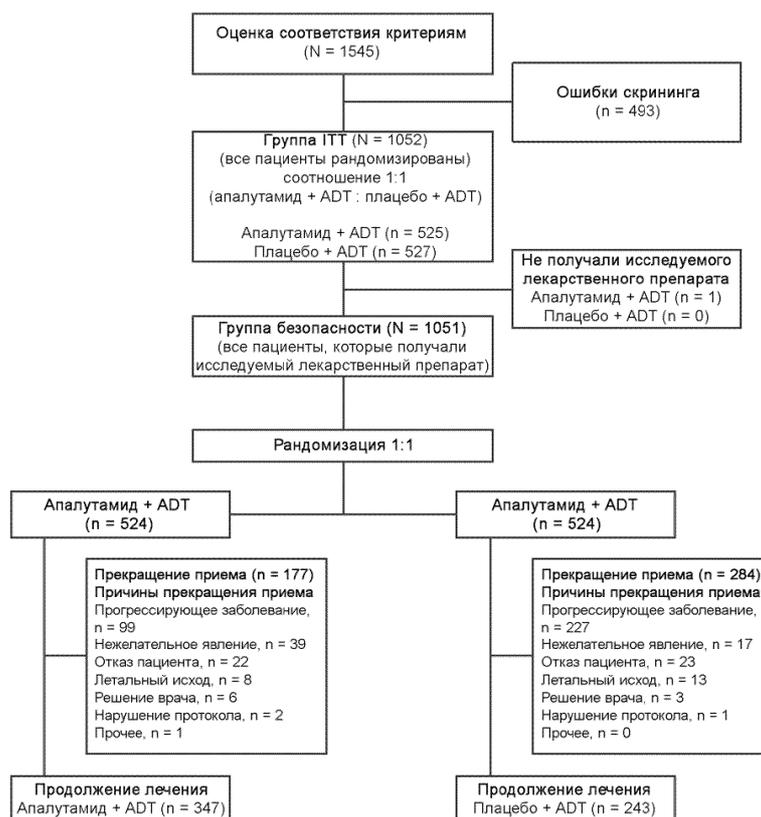
13. Способ по любому из пп.1-10, в котором 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид используют в комбинации с двусторонней орхиэктомией.

14. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид не вводят одновременно с:

- (a) лекарственным средством, которое является активным ингибитором CYP2C8 или CYP3A4;
- (b) лекарственным средством, которое метаболизируется CYP3A4, CYP2C19 или CYP2C9;
- (c) лекарственным средством, которое является субстратом UDP-глюкуронозилтрансферазы; или
- (d) лекарственным средством, которое является субстратом Р-гликопротеина, белка резистентности к раку молочной железы или транспортирующего органические анионы полипептида IB1.

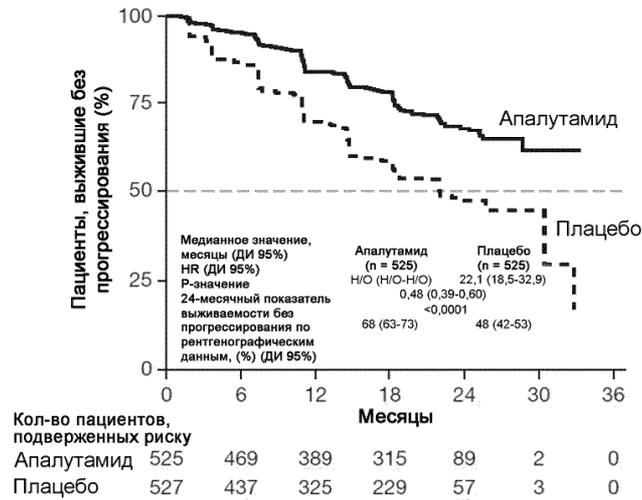
15. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором способ включает:

- (a) определение наличия метастатического кастрационно-чувствительного рака предстательной железы у человека мужского пола; и
- (b) введение человеку мужского пола антиандрогена в комбинации с андроген-депривационной терапией в терапевтически эффективном количестве для лечения метастатического кастрационно-чувствительного рака предстательной железы.



Фиг. 1

А. Выживаемость без прогрессирования по рентгенографическим данным



Фиг. 2А

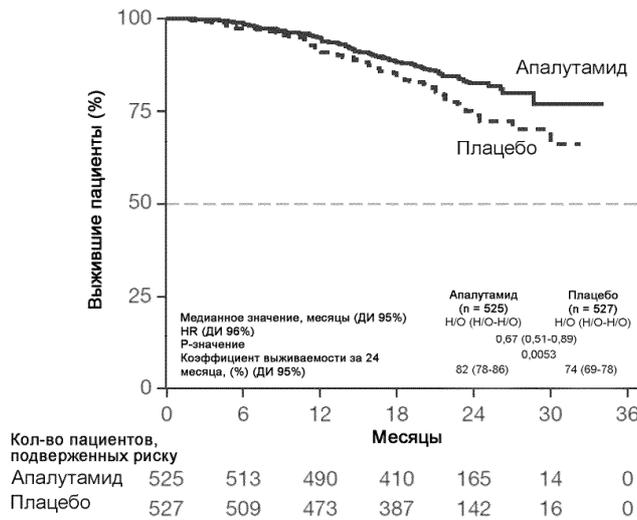
Переменная	Апалутамид Плацебо		Отношение рисков (ДИ 95%)	Апалутамид Плацебо	
	медианное значение (мес.)			явления (числ./общ. числ.)	
Все пациенты					
Все	Н/О	22,1	0,49 (0,40-0,61)	134/525	231/527
Общее состояние по ECOG на исходном уровне					
0	Н/О	30,5	0,52 (0,39-0,66)	79/328	142/348
1	28,7	15	0,42 (0,30-0,59)	55/197	89/178
Географический регион					
СА/ЕС	Н/О	30,5	0,43 (0,28-0,66)	32/173	67/173
Другие	Н/О	21,4	0,51 (0,40-0,65)	102/352	164/354
Метастазы в костной ткани только на исходном уровне					
Да	Н/О	32,9	0,38 (0,27-0,54)	49/289	102/269
Нет	Н/О	18,2	0,60 (0,46-0,80)	85/236	129/258
Метастазирование во внутренние органы и метастазы в костную ткань на исходном уровне					
Да	23,7	14,9	0,71 (0,43-1,16)	25/56	38/72
Нет	Н/О	23	0,46 (0,37-0,59)	109/469	193/455
Шкала Глисона при постановке диагноза					
≤7	Н/О	30,5	0,53 (0,36-0,78)	41/174	65/169
>7	Н/О	18,6	0,48 (0,37-0,61)	93/351	168/358
Предшествующее применение доцетаксела					
Да	Н/О	22,1	0,47 (0,22-1,01)	10/58	19/55
Нет	Н/О	22	0,49 (0,39-0,62)	124/467	212/472
Возраст (лет)					
<65	Н/О	18,4	0,45 (0,31-0,66)	40/149	85/182
>65	Н/О	22	0,47 (0,34-0,64)	61/243	105/232
>75	Н/О	32,9	0,65 (0,41-1,03)	33/133	41/113
PSA выше медианного на исходном уровне					
Да	Н/О	15,4	0,51 (0,39-0,67)	92/285	119/241
Нет	Н/О	30,5	0,39 (0,27-0,56)	42/240	112/286
Исходный уровень LDH выше ULN					
Да	22,4	14,6	0,57 (0,33-1,00)	21/60	30/60
Нет	Н/О	23	0,48 (0,38-0,61)	109/443	191/442
Исходный уровень АЛФ выше ULN					
Да	22,4	14,7	0,54 (0,40-0,74)	69/177	98/180
Нет	Н/О	30,5	0,42 (0,31-0,57)	84/346	133/345
Объем заболевания mCSPC					
Высокий объем	Н/О	14,9	0,53 (0,41-0,67)	109/325	173/335
Малый объем	Н/О	30,5	0,36 (0,22-0,57)	25/200	58/192
Стадия метастазирования при постановке диагноза					
M0	Н/О	Н/О	0,41 (0,22-0,78)	17/85	23/59
M1	22	Н/О	0,49 (0,39-0,63)	108/411	196/441

0,1 1 10

← В пользу апалутамида      В пользу плацебо →

Фиг. 2В

**А. Общая выживаемость**



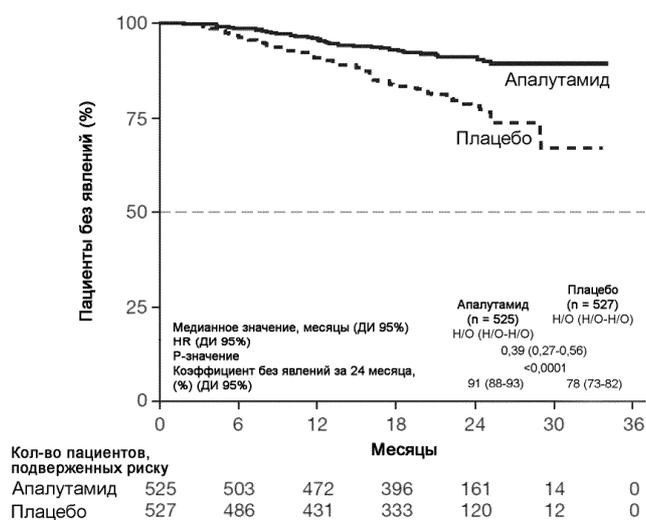
Фиг. 3А

**В**

Переменная	Апалутамид Плацебо		Отношение рисков (ДИ 95%)	Апалутамид Плацебо	
	медианное значение (мес.)			явления (числ./общ. числ.)	
<b>Все пациенты</b>	Н/О	Н/О	0,68 (0,51-0,90)	83/525	117/527
<b>Общее состояние по ECOG на исходном уровне</b>					
0	Н/О	Н/О	0,71 (0,47-1,05)	41/328	60/348
1	Н/О	Н/О	0,59 (0,40-0,89)	42/197	57/178
<b>Географический регион</b>					
СА/ЕС	Н/О	Н/О	0,71 (0,40-1,25)	21/173	29/173
Другие	Н/О	Н/О	0,66 (0,48-0,91)	62/352	68/354
<b>Метаастазы в костной ткани только на исходном уровне</b>					
Да	Н/О	Н/О	0,47 (0,30-0,75)	28/289	53/269
Нет	Н/О	Н/О	0,88 (0,61-1,26)	55/236	64/258
<b>Метастазирование во внутренние органы и метастазы в костную ткань на исходном уровне</b>					
Да	26,6	Н/О	0,99 (0,55-1,77)	20/56	25/72
Нет	Н/О	Н/О	0,63 (0,46-0,87)	63/469	92/455
<b>Шкала Глисона при постановке диагноза</b>					
≤7	Н/О	Н/О	0,56 (0,33-0,97)	21/174	34/169
>7	Н/О	Н/О	0,73 (0,52-1,01)	62/351	83/358
<b>Предшествующее применение доцетаксела</b>					
Да	Н/О	Н/О	1,27 (0,52-3,09)	11/58	9/55
Нет	Н/О	Н/О	0,63 (0,47-0,85)	72/467	108/472
<b>Возраст (лет)</b>					
<65	Н/О	Н/О	0,56 (0,33-0,94)	21/149	43/182
>65	Н/О	Н/О	0,73 (0,48-1,10)	42/243	51/232
≥75	Н/О	Н/О	0,74 (0,41-1,35)	20/133	23/113
<b>PSA выше медианного на исходном уровне</b>					
Да	Н/О	Н/О	0,68 (0,48-0,97)	58/285	66/241
Нет	Н/О	Н/О	0,56 (0,35-0,91)	25/240	51/286
<b>Исходный уровень LDH выше ULN</b>					
Да	Н/О	Н/О	0,68 (0,37-1,24)	18/60	25/60
Нет	Н/О	Н/О	0,69 (0,49-0,95)	62/443	86/442
<b>Исходный уровень АЛФ выше ULN</b>					
Да	Н/О	Н/О	0,63 (0,42-0,93)	40/177	61/180
Нет	Н/О	Н/О	0,73 (0,49-1,09)	43/346	58/345
<b>Объем заболевания mCSPC</b>					
Высокий объем	Н/О	Н/О	0,68 (0,50-0,92)	69/325	97/335
Малый объем	Н/О	Н/О	0,67 (0,34-1,32)	14/200	20/192
<b>Стадия метастазирования при постановке диагноза</b>					
M0	Н/О	Н/О	0,40 (0,15-1,03)	7/85	11/59
M1	Н/О	Н/О	0,72 (0,53-0,98)	71/411	101/441

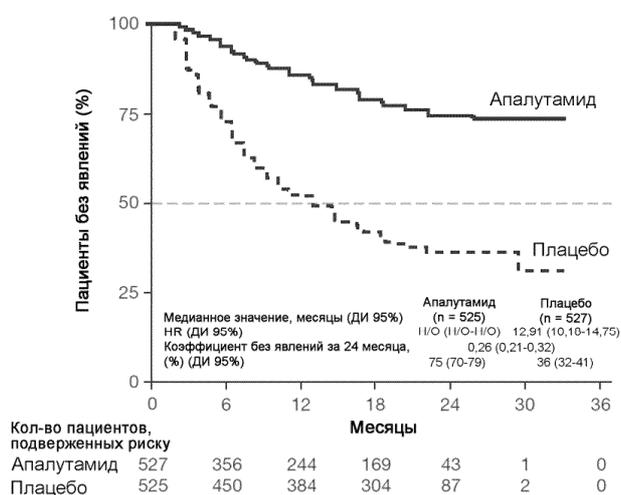
Фиг. 3В

## Время до начала цитотоксической химиотерапии



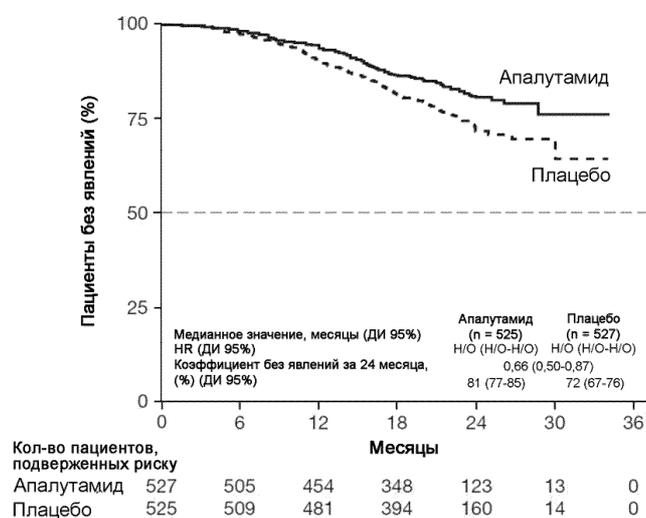
Фиг. 4

## Время до прогрессирования PSA

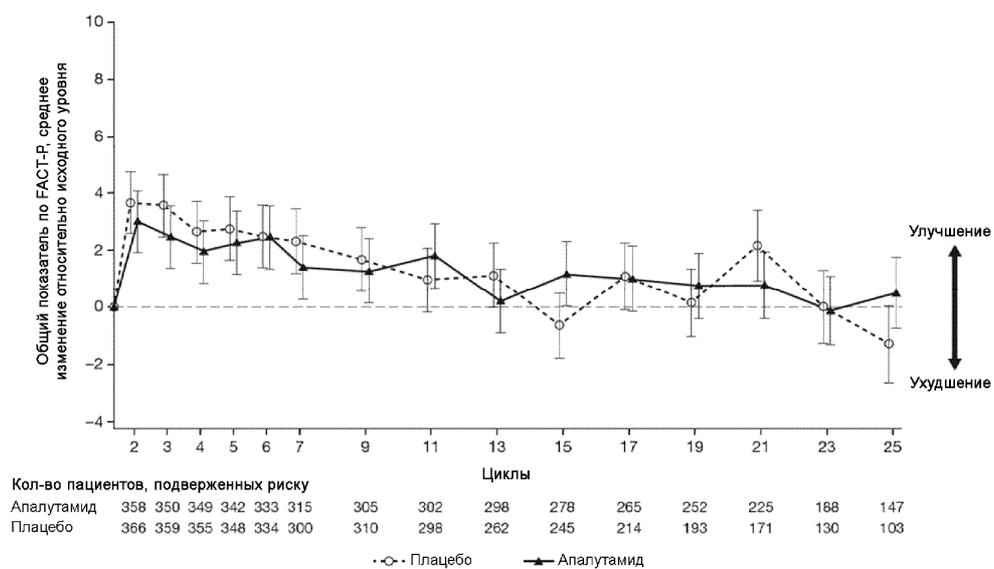


Фиг. 5

## Время до второй выживаемости без прогрессирования



Фиг. 6



Фиг. 7

