

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.11.27

(22) Дата подачи заявки
2018.04.30

(51) Int. Cl. *A61K 31/00* (2006.01)
A61K 31/4178 (2006.01)
A61K 31/4152 (2006.01)
A61K 31/4155 (2006.01)
A61K 31/4166 (2006.01)
A61K 31/192 (2006.01)
A61K 31/4365 (2006.01)
A61K 31/426 (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) АНТИАНДРОГЕНЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕМЕТАСТАТИЧЕСКОГО КАСТРАЦИОННО-РЕЗИСТЕНТНОГО РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

(31) 62/572,791; 62/617,745; 62/630,594

(32) 2017.10.16; 2018.01.16; 2018.02.14

(33) US

(86) PCT/US2018/030100

(87) WO 2019/078920 2019.04.25

(71) Заявитель:

**АРАГОН ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ,
ИНК. (US)**

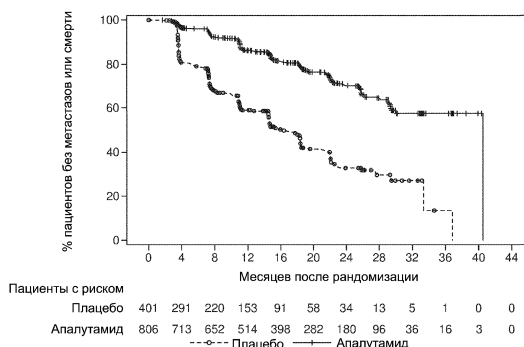
(72) Изобретатель:

Молина Артуро (US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) В настоящем документе описаны способы лечения неметастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы с применением разрешенного лекарственного препарата, содержащего апалутамид, энзалутамид или даролутамид. В настоящем документе также описаны лекарственные препараты, содержащие апалутамид, энзалутамид или даролутамид, и способы продажи или выставления на продажу антиандрогенного лекарственного препарата.



**АНТИАНДРОГЕНЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕМЕТАСТАТИЧЕСКОГО
КАСТРАЦИОННО-РЕЗИСТЕНТНОГО РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

В настоящем документе описаны способы лечения неметастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы с использованием разрешенного лекарственного препарата, содержащего антиандроген, выбранный из группы, состоящей из энзалутамида, апалутамида и даролутамида. Также описаны способы продажи или предложения для продажи разрешенного лекарственного препарата, содержащего антиандроген, выбранный из группы, состоящей из энзалутамида, апалутамида и даролутамида.

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 обнаружимых метастазов: локализованное заболевание, повышение уровней простатспецифического антигена (ПСА) после радиационной терапии или хирургического вмешательства без обнаружимых метастазов и клинические метастазы в некастрированной или кастрированной стадии. Несмотря на то что проведение операции, лучевой терапии или сочетание обоих способов лечения может оказать лечебный эффект на пациентов с локализованным заболеванием, у значительной части этих пациентов происходит рецидив заболевания, о чем свидетельствует повышающийся уровень ПСА, что может привести к развитию метастазов, особенно в группе высокого риска - переход к смертельной клинической стадии заболевания.

Снижение уровня андрогена представляет собой стандартное лечение, по существу с прогнозируемым исходом: снижение уровня ПСА, период стабильности, в течение которого опухоль не пролиферирует, с последующим возрастанием уровня ПСА и рецидивом в форме кастрационно-резистентного заболевания. Исторически антиандрогенную терапию (терапию ADT) стали использовать в качестве стандарта для лечения пациентов с метастатическим раком предстательной железы.

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.

Существует потребность в антагонисте AR следующего поколения, который позволит преодолеть потенциальные терапевтические недостатки существующих способов

лечения. Описанные способы относятся к этим и другим важным потребностям.

ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем документе описаны способы лечения нематастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы, включающие, состоящие из или по существу состоящие из введения безопасного и эффективного количества по меньшей мере одного антиандрогена человеку мужского пола, у которого имеется или предположительно имеется нематастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы. В некоторых вариантах осуществления нематастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы представляет собой нематастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы с высокой степенью риска. В некоторых вариантах осуществления у человека мужского пола имеется указанный нематастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы и время удвоения простатспецифического антигена (PSADT) составляет 10 месяцев или менее. В дополнительных вариантах осуществления человек мужского пола, имеющий указанный нематастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы, получил по меньшей мере один вид предшествующей терапии для лечения рака, причем необязательно предшествующая терапия для лечения рака представляет собой бикалутамин или флутамид. В дополнительных вариантах осуществления человек мужского пола, имеющий указанный нематастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы, ранее не получал никакого лечения. В других вариантах осуществления человек мужского пола, имеющий указанный нематастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы, представляет собой взрослого человека.

В некоторых вариантах осуществления, введение антиандрогена обеспечивает увеличение выживаемости у людей мужского пола без образования метастазов. В некоторых вариантах осуществления введение антиандрогена обеспечивает улучшенную противоопухолевую активность, измеренную по времени до появления метастазов (TTM), выживаемости без прогрессирования (PFS), времени до прогрессирования симптомов, общей выживаемости (OS) или времени до начала цитотоксической химиотерапии. В других вариантах осуществления введение безопасного и эффективного количества антиандрогена приводит к нежелательному явлению не выше степени 3.

В некоторых вариантах осуществления антиандроген представляет собой антиандроген второго поколения. В некоторых вариантах осуществления антиандроген представляет собой апалутамид, энзалутамид 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 даролутамид.

В некоторых вариантах осуществления способы лечения нематастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы включают, состоят из или по существу состоят из введения безопасного и эффективного количества апалутамида человеку мужского пола с нематастатическим кастрационно-резистентным раком

предстательной железы, причем апалутамид вводят перорально. В некоторых вариантах осуществления апалутамид вводят один раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления апалутамид вводят перорально в режиме непрерывного ежедневного введения дозы. В дополнительных вариантах осуществления апалутамид вводят перорально в дозе около 240 мг в сутки. В других вариантах осуществления апалутамид вводят перорально в дозе около 60 мг четыре раза в сутки.

В некоторых вариантах осуществления апалутамид представляет собой твердую дозированную форму для перорального введения. В некоторых вариантах осуществления апалутамид составлен в виде таблетки. В некоторых вариантах осуществления апалутамид составлен в виде мягкого геля. В некоторых вариантах осуществления апалутамид составлен в виде капсулы с твердой оболочкой.

В некоторых вариантах осуществления энзалутамид представляет собой твердую дозированную форму для перорального введения. В некоторых вариантах осуществления энзалутамид составлен в виде таблетки. В некоторых вариантах осуществления энзалутамид составлен в виде мягкого геля. В некоторых вариантах осуществления энзалутамид составлен в виде капсулы с твердой оболочкой.

В некоторых вариантах осуществления даролутамид представляет собой твердую дозированную форму для перорального введения. В некоторых вариантах осуществления даролутамид составлен в виде таблетки. В некоторых вариантах осуществления даролутамид составлен в виде мягкого геля. В некоторых вариантах осуществления даролутамид составлен в виде капсулы с твердой оболочкой.

В настоящем документе также предложены способы лечения метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы, включающие, состоящие из или по существу состоящие из введения разрешенного лекарственного препарата, содержащего апалутамид, человеку мужского пола с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы, причем дозу апалутамида снижают при совместном введении с одним или более из:

- (a) ингибитора CYP2C8, предпочтительно гемифиброзила или клопидогреля; или
- (b) ингибитора CYP3A4, предпочтительно кетоконазола или ритонавира.

В некоторых вариантах осуществления апалутамид не вводят совместно с:

- (a) лекарственными средствами, главным образом метаболизируемыми CYP3A4, предпочтительно дарунавиром, фелодипином, мидазоламом или симвастатином;
- (b) лекарственными средствами, главным образом метаболизируемыми CYP2C19, предпочтительно диазепамом или омепразолом;
- (c) лекарственными средствами, главным образом метаболизируемыми CYP2C9, предпочтительно варфарином или фенитоином; или
- (d) лекарственными средствами, которые являются субстратами UGT, предпочтительно левотиноксином или вальпроевой кислотой.

В дополнительных вариантах осуществления апалутамид не вводят совместно с:

- (a) лекарственными средствами, которые являются субстратами P-gp,

предпочтительно фексофенадином, колхицином, дабигатрана этексилатом или дигоксином; или

(b) субстратами BCRP/OATP1B1, предпочтительно лапатинибом, метотрексатом, розувастатином или репаглинидом.

В другом аспекте в настоящем документе описаны способы продажи антиандрогена, включающие, состоящие из или по существу состоящие из введения антиандрогена, например даролутамида, энзалутамида, апалутамида, в коммерческий оборот, причем указанный антиандроген включает в себя листок-вкладыш, который содержит инструкции по лечению рака предстательной железы с использованием антиандрогена. В некоторых вариантах осуществления антиандроген представляет собой апалутамид.

В дополнительных аспектах настоящего изобретения описаны способы продажи разрешенного лекарственного препарата, содержащего антиандроген, например даролутамид, энзалутамид, апалутамид, включающие, состоящие из или по существу состоящие из введения такого лекарственного препарата в коммерческий оборот, причем такой лекарственный препарат включает в себя листок-вкладыш, содержащий инструкции по лечению рака предстательной железы с использованием антиандрогена. В некоторых вариантах осуществления антиандроген представляет собой апалутамид.

В других дополнительных аспектах в настоящем документе описаны способы выставления на продажу антиандрогена, включающие, состоящие из или по существу состоящие из предложения о введении разрешенного лекарственного препарата, содержащего антиандроген, например даролутамид, энзалутамид, апалутамид, в коммерческий оборот, причем указанный антиандроген включает в себя листок-вкладыш, который содержит инструкции по лечению рака предстательной железы с использованием антиандрогена. В некоторых вариантах осуществления антиандроген представляет собой апалутамид.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу продажи разрешенного лекарственного препарата, включающего в себя, состоящего из и/или по существу состоящего из даролутамида, энзалутамида, апалутамида, причем указанный способ включает, состоит из и/или по существу состоит из продажи такого лекарственного препарата, причем этикетка списочного препарата сравнения для такого лекарственного препарата включает в себя инструкции по лечению метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы. В других вариантах осуществления лекарственный препарат представляет собой лекарственный препарат с сокращенной заявкой на регистрацию (ANDA) или лекарственный препарат с дополнительной заявкой на регистрацию. В другом аспекте применительно к апалутамиду этикетка указанного списочного препарата сравнения включает в себя суточную дозу 240 мг апалутамида, а применительно к энзалутамиду этикетка списочного препарата сравнения включает в себя суточную дозу 160 мг энзалутамида. Что касается даролутамида, этикетка списочного препарата сравнения включает в себя суточную дозу 1200 мг даролутамида.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу выставления на продажу лекарственного препарата, содержащего, состоящего из и/или по существу состоящего из апалутамида, энзалутамида или даролутамида, причем указанный способ включает, состоит из и/или по существу состоит из выставления на продажу такого лекарственного препарата, при этом этикетка списочного препарата сравнения для такого лекарственного препарата включает в себя инструкции по лечению неметастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы. В других вариантах осуществления лекарственный препарат представляет собой лекарственный препарат с сокращенной заявкой на регистрацию (ANDA) или лекарственный препарат с дополнительной заявкой на регистрацию.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

Изложение сущности изобретения, а также последующее подробное описание будут более понятными при рассмотрении вместе с прилагаемыми рисунками. С целью 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** представлено ингибирование роста опухоли в модели ксенотрансплантата кастрационно-резистентного LNCaP/AR-Luc через 28 дней лечения бикалутамидом или апалутамидом (ARN 509).

На **ФИГ. 2** представлена схема дизайна клинического исследования апалутамида фазы III. ADT - андроген-депривационная терапия, BICR - независимая центральная оценка в слепом режиме, PSADT - время удвоения простатспецифического антигена, NM-CRPC - неметастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы, и * указывает на PSADT высокого риска ≤ 10 месяцев.

На **ФИГ. 3** представлен график Каплана - Мейера выживания без метастазов (MFS) всех рандомизированных пациентов согласно независимой центральной оценке в слепом режиме (BICR) для регулирующих органов США.

На **ФИГ. 4** представлена древовидная диаграмма выживания без метастазов (MFS) согласно независимой центральной оценке в слепом режиме (BICR) для регулирующих органов США по подгруппам, определенным по основным клиническим характеристикам заболевания у всех рандомизированных пациентов.

На **ФИГ. 5** представлен график Каплана - Мейера времени до прогрессирования симптомов для всех рандомизированных пациентов.

На **ФИГ. 6** показано влияние внутренних/внешних факторов и других лекарственных средств на апалутамид.

На **ФИГ. 7** показано влияние апалутамида на фармакокинетику других лекарственных средств.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Следует понимать, что определенные элементы настоящего изобретения, которые для ясности описаны в настоящем документе в контексте разных вариантов осуществления,

также могут 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, также могут 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 по существу в качестве общепринятых патентных значениях; 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. 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».

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».

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, скелетные мышцы, печень и центральная нервная система (ЦНС), причем, самый высокий уровень экспрессии наблюдают в предстательной железе, надпочечнике и эпидидимисе. AR может активироваться связыванием эндогенных

андрогенов, включая тестостерон и 5-дигидротестостерон (5 α -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 внутриядерной локализации. Затем транслицированный 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 областях 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 меньшинство 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 простатспецифического антигена (ПСА) с последующим распространением в отдаленные сайты. Поскольку пролиферация и выживание раковых клеток предстательной железы зависят от андрогеновых рецепторов (AR), этих мужчин лечат агентами, блокирующими продукцию 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 ПСА 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 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 простатспецифического антигена (ПСА) 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 сочетание обоих способов лечения может оказать лечебный эффект у пациентов с локализованным заболеванием, у значительной части этих пациентов происходит рецидив заболевания, о чем свидетельствует возрастающий уровень ПСА, что может привести к развитию метастазов, особенно в группе высокого риска - переход к смертельному клиническому проявлению заболевания.

Снижение уровня андрогена представляет собой стандартное лечение, по существу с прогнозируемым исходом: снижение уровня ПСА, период стабильности, в течение которого опухоль не пролиферирует, с последующим возрастанием уровня ПСА 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. Также 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*, 8 мая, 2009 г.; 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 ПСА после прекращения терапии (*J Clin Oncol*, 1993 г. 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 безуспешными, и рак предстательной железы продолжает прогрессировать, о чем обычно свидетельствует повышение уровня ПСА. 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, как правило, замедляет прогрессирование заболевания в течение некоторого периода времени. Этот подход эффективен, о чем свидетельствует падение уровня ПСА 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 неметастатический или метастатический в зависимости от того, метастазировал ли рак предстательной железы в другие части тела.

В некоторых вариантах осуществления перед лечением антиандрогенами второго поколения мужчины с неметастатическим CRPC характеризуются как имеющие следующее:

1. Аденокарцинома предстательной железы, подтвержденная при проведении гистологического или цитологического исследования, без нейроэндокринной дифференцировки или мелкоклеточных особенностей, с высоким риском развития метастазов.

2. Кастрационно-резистентный рак предстательной железы, продемонстрированный в ходе непрерывной андроген-депривационной терапии (ADT) / после орхиэктомии. Например, определяется как 3 последовательных повышения уровня ПСА с интервалом в 1 неделю, приводящие в результате к двум повышениям на 50% от нижнего уровня последнего значения ПСА > 2 нг/мл.

3. Поддержание кастрационных уровней тестостерона (< 50 нг/дл [1,72 нмоль/л]) в течение 4 недель рандомизации и на протяжении исследования.

4. Отсутствие отдаленных метастазов по результатам сканирования костей скелета, компьютерного томографического (КТ) или магнитно-резонансно-томографического (МРТ) сканирования.

Антиандрогены

При использовании в настоящем документе термин «антиандроген» относится 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.

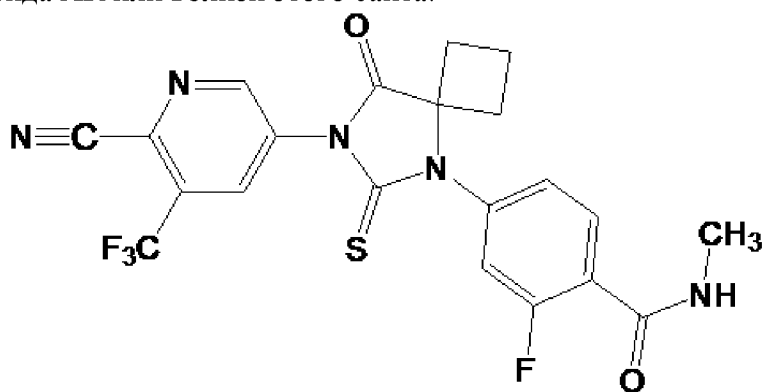
При использовании в настоящем документе термины «антагонист AR» и «ингибитор AR» используют в настоящем документе взаимозаменяемо и относят к средству, ингибирующему или снижающему по меньшей мере один тип активности полипептида AR. Примеры типов активности полипептида AR включают в себя, без ограничений, 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%, на по меньшей мере около 90%, на по меньшей мере около 95%, на по меньшей мере около 96%, на по меньшей мере около 97%, на по меньшей мере около 98%, на по меньшей мере около 99% или более.

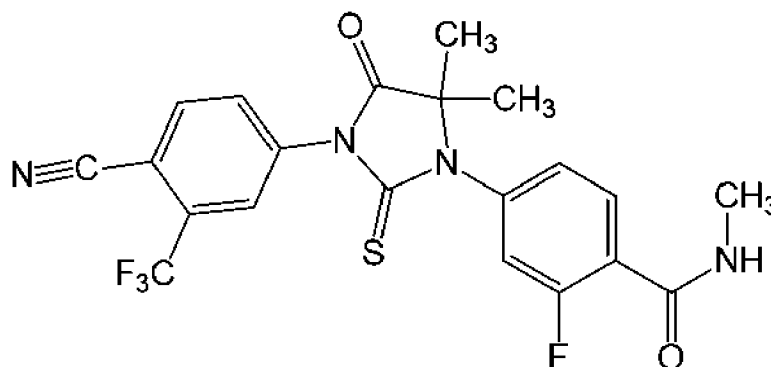
При использовании в настоящем документе термин «антиандроген первого поколения» относится к агенту, который проявляет антагонистическую активность против полипептида AR дикого типа. Однако антиандрогены первого поколения отличаются от антиандрогенов второго поколения тем, что антиандрогены первого поколения могут потенциально действовать в качестве агонистов при кастрационно-резистентных раках предстательной железы (CRPC). Примеры антиандрогенов первого поколения включают в себя, 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 в себя 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 или ARN-509; номер 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) и RD162 (номер CAS 915087-27-3). В некоторых вариантах осуществления антиандроген второго поколения связывается с полипептидом AR на сайте связывания лиганда полипептида AR или вблизи этого сайта.



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-cyano-3-(trifluoromethyl)phenyl)-5,5-dimethyl-4-oxo-2-thioxoimidazolidin-1-yl)-2-fluoro-N-methylbenzamide (enzalutamide)

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

В некоторых вариантах осуществления антиандроген, рассматриваемый в способах, описанных в настоящем документе, например даролутамид, ингибирует ядерную транслокацию AR, связывание ДНК с элементами андрогенного ответа и рекрутинг коактиваторов. В некоторых вариантах осуществления антиандроген, рассматриваемый в способах, описанных в настоящем документе, не проявляет агонистическую активность в раковых клетках предстательной железы с гиперэкспрессией 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 в результате ингибирует рост опухоли и стимулирует апоптоз. Апалутамид связывается с AR с более высокой аффинностью, чем бикалутамид, и вызывает 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 гиперэкспрессии AR.

Даролутамид (BAY1841788 или ODM-201) представляет собой антагонист AR, который включает в себя два диастереомера: ORM-16497 и ORM-16555. 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.

В одном аспекте в настоящем документе описаны способы лечения неметастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы, включающие, состоящие из или по существу состоящие из введения безопасного и эффективного количества антиандрогена человеку мужского пола с неметастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы. В другом аспекте в настоящем

документе описаны способы лечения человека мужского пола, имеющего неметастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы, включающие, состоящие из или по существу состоящие из введения безопасного и эффективного количества антиандрогена человеку мужского пола с неметастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы. В следующем описании «способы лечения неметастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы» могут альтернативно называться «способами лечения человека мужского пола, имеющего неметастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы». Для краткости каждая возможная альтернатива не анализируется.

В клиническом исследовании фазы II у людей мужского пола с неметастатическим CRPC с высоким риском, ранее не леченным метастатическим CRPC и метастатическим CRPC, который прогрессировал после предшествующего лечения абиратерона ацетатом (ZYTIGA) в комбинации с преднизолоном, пероральное введение 240 мг апалутамида в режиме непрерывного ежедневного дозирования очень хорошо переносилось и приводило к устойчивым и длительным ответам ПСА, а также к появлению признаков объективного ответа. Всего 25 пациентам с метастатическим CRPC, ранее не подвергавшимся химиотерапии и лечению абиратерона ацетатом в комбинации с преднизолоном, у которых заболевание прогрессировало на стандартной андроген-депривационной терапии (когорты, ранее не получавшая лечение (TN)), и 21 пациенту, у которого заболевание прогрессировало после лечения абиратерона ацетатом в комбинации с преднизолоном (когорты РА), перорально вводили 240 мг апалутамида в режиме непрерывного ежедневного дозирования. Основной целью была оценка противоопухолевой активности и кинетики ПСА, определяемых по критериям рабочей группы по клиническим исследованиям рака простаты (PCWG2). Предварительные результаты продемонстрировали 12-недельные снижения ПСА на $> 50\%$ или более от исходного уровня у 88% и 29% испытуемых когорты TN и РА соответственно. Медианное время до прогрессирования ПСА не было достигнуто в когорте TN в течение предварительного 12-недельного периода и составило 16 недель в когорте РА. Кроме того, частота объективного ответа (согласно руководству RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)) составила 63% у пациентов TN, имеющих измеряемые проявления заболевания на исходном уровне, что дополнительно подтверждает противоопухолевую активность апалутамида.

Всего 47 пациентам с неметастатическим CRPC перорально вводили 240 мг апалутамида в режиме непрерывного ежедневного дозирования. На 12-й неделе лечения у 91% пациентов наблюдалось снижение ПСА на $> 50\%$ по сравнению с исходным уровнем. На 24 неделе процент

пациентов, у которых наблюдалось снижение ПСА на $> 50\%$, оставался равным 91%, а процент пациентов, у которых наблюдалось снижение ПСА на $> 90\%$, составлял 55%, что подтверждает устойчивость ответа на апалутамид. Медианное время до прогрессирования ПСА не было достигнуто в течение данного периода наблюдения.

Некоторая терминология

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 в себя орхиэктомию или применение агонистов или антагонистов гонадотропин-высвобождающего гормона. Терапия ADT включает в себя хирургическую кастрацию (орхиэктомию) и/или введение человеку агонистов рилизинг-фактора лютеинизирующего гормона (LHRH). К примерам агонистов LHRH относятся ацетат гозерелина, ацетат гистрелина, ацетат леупролида и памоат трипторелина. Врач может назначать агонисты LHRH в соответствии с инструкциями, рекомендациями и практикой. Назначение может включать в себя 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; 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; или от около 0,01 мг до около 20 мг трипторелина за период около 1 месяца, предпочтительно около 3,75 мг трипторелина за период около 1 месяца. Около 50 мг ацетата гистрелина за период 12 месяцев приема ацетата гистрелина или около 50 мкг ацетата гистрелина в день.

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 с целью излечения. В некоторых вариантах осуществления высокий риск развития метастазов определяют как время удвоения простатспецифического 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 простатспецифического антигена (PSADT) < 10 месяцев. В некоторых вариантах осуществления высокий риск развития метастазов определяют как высокий балл по шкале Глисона или массивную опухоль.

Термин «кастрационно-чувствительный рак предстательной железы» относится к раку, который является чувствительным к андроген-депривационной терапии (ADT) в форме локализованного заболевания, рецидива на биохимическом уровне или в условиях метастазирования.

Термин «метастатический кастрационно-чувствительный 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 является чувствительным к андроген-депривационной терапии (ADT).

Термин «неметастатический кастрационно-чувствительный рак предстательной железы» относится к раку, который не распространился (не метастазировал) у мужчины, и который является чувствительным к андроген-депривационной терапии (ADT). В некоторых вариантах осуществления неметастатический кастрационно-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 кастрационно-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 кастрационно-резистентный рак предстательной железы» относится к кастрационно-резистентному раку предстательной железы, который метастазировал в другие части тела человека.

Термин «NM-CRPC» при использовании в настоящем документе относится к неметастатическому кастрационно-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 кастрационно-резистентный рак предстательной железы, ранее не подвергавшийся химиотерапии» относится к метастатическому кастрационно-резистентному раку предстательной железы, который ранее не лечили химиотерапевтическим средством.

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

В некоторых вариантах осуществления неметастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы представляет собой неметастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы с высокой степенью риска. 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 простатспецифического 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 простатспецифического 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 путем или разными путями 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 чем 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}F - ^{16}P -фтор-5 α -дигидротестостероном и представляет собой методику, в которой используют радиоактивный индикатор на основе дигидротестостерона, и которая позволяет проводить визуальную оценку связывания лиганда с рецептором андрогена 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 этого 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 в себя уменьшение скорости прогрессирования, прекращение прогрессирования, ослабление состояния и излечение от состояния. Сюда также относится лечение в качестве профилактической меры (т. е. профилактика).

Термин «выживаемость без метастазов» или «MFS» относится к проценту пациентов, 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 наступления смерти в зависимости от того, какое событие произойдет раньше, по сравнению с лечением плацебо. В некоторых вариантах осуществления увеличение выживаемости без образования метастазов составляет около 1 месяца, около 2 месяца, около 3 месяца, около 4 месяца, 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 увеличение выживаемости без метастазов у человека мужского пола, причем необязательно увеличение 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 методами 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 (TTM).

Термин «выживаемость без прогрессирования» основан на RECIST v1.1 и определяется следующим образом: у пациентов 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 демонстрировать абсолютное увеличение по

меньшей мере на 5 мм. Более того, появление одного или более новых очагов поражения также считается прогрессированием. У пациентов только с 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 методом (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 «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, сдавление спинного мозга или необходимость в хирургическом вмешательстве или радиационной терапии кости; (2) прогрессирование 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 «общая выживаемость» определяется как время от рандомизации до момента смерти по любой причине. Данные о выживаемости для пациентов, которые были живы на момент анализа, должны были цензурировать по последней известной дате, когда пациенты были живы. Кроме того, в случае пациентов, для которых отсутствовала информация о выживаемости после начала исследования, данные должны были цензурировать по дате рандомизации; в случае пациентов, не явившихся для последующего наблюдения или отозвавших свое согласие, данные цензурят по последней известной дате, когда пациенты были живы. В некоторых вариантах осуществления введение безопасного и эффективного количества антиандрогена обеспечивает улучшенную противоопухолевую активность, измеренную по общей выживаемости.

Термин «время до начала цитотоксической химиотерапии» определяется как период времени от рандомизации до внесения в документацию (например, в ИПК для последующего наблюдения за выживаемостью) информации о новой цитотоксической химиотерапии, введенной пациенту. Время до начала цитотоксической химиотерапии для пациентов, которые не начинали цитотоксическую химиотерапию, цензурируется по дате последнего контакта. В некоторых вариантах осуществления введение безопасного и эффективного количества антиандрогена обеспечивает улучшенную противоопухолевую

активность, измеренную по времени до начала цитотоксической химиотерапии.

Термин «выживаемость без прогрессирования с первой последующей терапией (PFS2)» определяется как период времени от рандомизации до оценки исследователем прогрессирования заболевания (ПСА, 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. Данные о прогрессировании для пациентов, не имеющих документально подтвержденного прогрессирования после последующей терапии, цензурятся 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 простатспецифического антигена и время до прогрессирования ПСА оценивают на момент первичного анализа MFS в соответствии с критериями рабочей группы 2 по раку предстательной железы (PCWG2). Время до прогрессирования ПСА рассчитывают как время от рандомизации до момента достижения соответствия критериям прогрессирования ПСА 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 CRPC мужчинам, 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 средства 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 средства.

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

Термины «набор» и «готовое изделие» используют как синонимы.

Термины «субъект» и «пациент» и «человек» используют взаимозаменяемо.

Термин «лекарственный препарат» или «разрешенный лекарственный препарат»

относится к препарату, который содержит активный фармацевтический ингредиент, который разрешен для продажи на рынке регулирующим органом, например Управлением США по надзору за качеством продуктов питания и лекарственных средств (FDA) или аналогичным органом в других странах.

Термин «списочный препарат сравнения» (RLD) означает лекарственный препарат, с которым сравнивают новые синонимы (генерические формы) препарата для демонстрации их биоэквивалентности. 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 основании рассмотрения подготовленного досье, т. е. после предоставления данных по качеству, результатов доклинических и клинических испытаний в соответствии со статьями 8(3), 10a, 10b или 10c Директивы 2001/83/EC, и к которому относится заявка на получение регистрационного удостоверения для непатентованного/гибридного лекарственного препарата, путем демонстрации биоэквивалентности, обычно путем подачи результатов соответствующего исследования 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, 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, пути введения, дозированные формы, дозировку и (с некоторыми 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, путей введения, дозировки, маркировки и условий применения, наряду с иными характеристиками. В электронном варианте «Перечня зарегистрированных лекарственных средств с оценками терапевтической эквивалентности» (Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations, Orange Book) есть колонка для RLD и колонка для референтных препаратов. В печатном варианте 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.

Референтным препаратом является 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 средства, 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 средства, 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, если FDA не назначило списочное лекарственное средство в качестве списочного препарата сравнения, такое списочное лекарственное средство может быть защищено 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 выбрать новый референтный препарат, если это поможет обеспечить подачу и оценку заявок на непатентованные лекарственные средства, например, если списочное лекарственное средство, выбранное в настоящее время в качестве референтного препарата, было изъято из продажи не по причинам безопасности и эффективности.

В «Перечне зарегистрированных лекарственных средств с оценками терапевтической эквивалентности» для апалутамида в качестве списочного препарата сравнения (RLD) и референтного препарата (RS) указан препарат ERLEADA. Ниже приведен список «Перечня зарегистрированных лекарственных средств с оценками терапевтической эквивалентности» для ERLEADA, который можно найти по адресу <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm>.

Подробные сведения о препарате для NDA 210951

ERLEADA (АПАЛУТАМИД)	Условия отпуска из аптек: по
----------------------	------------------------------

60 МГ	рецепту
Активный ингредиент: АПАЛУТАМИД Патентованное название: ERLEADA Лекарственная форма; путь введения: ТАБЛЕТКА; ПЕРОРАЛЬНО Дозировка: 60 МГ Списочный препарат сравнения: Да Референтный препарат: Да Коды ТЕ: Номер заявки: N210951 Номер продукта: 001 Дата получения разрешения: 14 февраля 2018 г. Полное название держателя заявки на патент: JANSSEN BIOTECH INC Условия отпуска из аптек: по рецепту <u>Информация о патентах и исключительном праве (patent info.cfms?</u> <u>Product No=001&Appl No=210951&Appl type=N)</u>	

В Европе заявители указывают в форме заявки на продукт-синоним/гибридный лекарственный препарат, что аналогично лекарственному препарату по ANDA/дополнительной заявке на регистрацию (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, используемый в качестве основы для демонстрации того, что период охраны данных, определенный в Европейском фармацевтическом законодательстве, истек. Данный референтный лекарственный препарат, указываемый с целью определения истечения периода охраны данных, может иметь иную дозировку, фармацевтическую форму, путь 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 с целью 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, дозировка, 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) - 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 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 основывается 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, пути введения, дозированной формы, дозировки и маркировки (с некоторыми допустимыми различиями) и (б) 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, пути 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 замещены с полной уверенностью, что замещенный препарат будет обеспечивать аналогичный профиль клинической эффективности и безопасности, что и назначенный препарат при введении пациентам в условиях, указанных на этикетке. В отличие от ANDA, заявка 505(b)(2) дает большую гибкость в отношении характеристик предложенного препарата. Лекарственный препарат, получающий разрешение согласно заявке 505(b)(2), не обязательно должен быть оценен как терапевтически эквивалентный списочному лекарственному средству, с которым он сравнивается 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) путем (путями) введения, которые содержат идентичные количества идентичного активного фармацевтического ингредиента 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 фармацевтического ингредиента в аналогичной дозированной форме и с аналогичным путем 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 имеют надлежащую маркировку; 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 активного фрагмента в фармацевтических эквивалентах или фармацевтических альтернативах в место действия лекарственного средства 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 средства значимо не отличаются от скорости и степени всасывания [референтного] лекарственного средства при однократном или многократном введении в такой же молярной дозе терапевтического ингредиента при схожих экспериментальных условиях; или

степень всасывания [исследуемого] лекарственного средства значимо не отличается от степени всасывания [референтного] лекарственного средства при однократном или многократном введении в такой же молярной дозе терапевтического ингредиента при схожих экспериментальных условиях, и отличие от [референтного] лекарственного средства в отношении скорости всасывания лекарственного средства является умышленным, отражено на предложенной этикетке, не влияет на достижение эффективной концентрации лекарственного средства в теле при хроническом применении и считается не значимым с медицинской точки зрения для лекарственного средства.

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 если 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.

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

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

Пути введения и фармацевтические композиции

Терапевтические агенты, описанные в настоящем документе, вводят любым приемлемым способом или в любом приемлемом составе. Приемлемые пути введения терапевтических агентов включают в себя, без ограничений, пероральный и парентеральный (например, внутривенный, подкожный, внутримышечный). Все препараты находятся в дозируемых формах, подходящих 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.

Термин «безопасное и эффективное количество» означает количество активного ингредиента, которое вызывает желаемый биологический или лекарственный ответ биологической системы пациента, при этом риск не перевешивает пользы от такого ответа в соответствии с Федеральным Законом о пищевых продуктах, лекарственных средствах и парфюмерно-косметических товарах США, в действующей редакции (Разделы 201-902, 52 Статут США, с. 1040 и далее, в действующей редакции; глава 21 Свода Законов США, §§ 321-392). Безопасность часто измеряют путем проверки на токсичность для определения наивысшей переносимой дозы или оптимальной дозы активного фармацевтического ингредиента, требуемой для достижения желаемого полезного эффекта.

В исследованиях с изучением безопасности также выявляют и идентифицируют любые потенциальные нежелательные эффекты, которые могут быть следствием воздействия лекарственного средства. 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.

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 той мере, в какой это возможно.

В некоторых вариантах осуществления введение безопасного и эффективного количества антиандрогена приводит к нежелательному явлению не выше степени 2. В других вариантах осуществления введение безопасного и эффективного количества антиандрогена приводит к нежелательному явлению не выше степени 3. В других вариантах осуществления введение безопасного и эффективного количества антиандрогена приводит к нежелательному явлению не выше степени 4.

В некоторых вариантах осуществления антиандроген представляет собой твердую дозированную форму для перорального введения. В некоторых вариантах осуществления антиандроген составлен в виде таблетки. В некоторых вариантах осуществления антиандроген представляет собой апалутамид. В некоторых вариантах осуществления антиандроген представляет собой энзалутамид. Твердые дозированные формы для перорального введения, содержащие либо апалутамид, либо энзалутамид, могут быть предложены 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.

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). Подходящие 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 в себя составы с немедленным высвобождением, отсроченным высвобождением и замедленным высвобождением), приемлемые носители и добавки включают в себя, 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 в себя, без ограничений, крахмал (т. е. кукурузный, пшеничный или картофельный крахмал, который может быть гидролизован), лактозу (гранулированную, высушенную распылением или безводную), сахарозу, разбавители на основе сахарозы (кондитерский сахар; сахароза плюс около 7-10

масс.% инвертного сахара; сахароза плюс около 3 масс.% модифицированных декстринов; сахароза плюс инвертный сахар, около 4 масс.% инвертного сахара, около 0,1-0,2 масс.% 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 в себя, 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 в себя, 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, агаровая, гуаровая, камедь плодов рожкового дерева, карайи, пектиновая и трагакантовая камедь), поперечносшитый поливинилпирролидон и т. п. Приемлемые смазывающие и антиадгезионные вещества включают в себя, 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 в себя, 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 средства 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.

Связующие вещества, приемлемые для применения в фармацевтических композициях, предложенных в настоящем документе, включают в себя, 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 в себя, 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 масс.% 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 масс.% разрыхлителя, в частности от около 1 до около 5 масс.% разрыхлителя. Разрыхлители, которые можно использовать в фармацевтических композициях, предложенных в настоящем документе, включают в себя, 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, предложенных в настоящем документе, включают в себя, 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 масс.% фармацевтических композиций или дозированных форм, в которые они включены.

Такие составы, как прессованные таблетки, необязательно могут иметь пленочное покрытие для обеспечения окраски, защиты от света и/или маскировки вкуса. Таблетки также могут быть покрыты оболочкой так, чтобы модулировать начало и/или скорость высвобождения в желудочно-кишечном тракте так, чтобы оптимизировать или максимизировать биологическое воздействие 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, для обеспечения фармацевтически качественных и приятных на вкус препаратов.

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 пропилгаллат, 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, таким образом обеспечивая устойчивое действие в течение более длительного периода времени.

Композиции для перорального применения также могут 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, подходящими для получения водных суспензий. Диспергируемые порошки и гранулы, подходящие для приготовления водной суспензии путем добавления воды, обеспечивают активный ингредиент в смеси с диспергирующим или смачивающим агентом, суспендирующим агентом и одним или более консервантами. В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтические композиции изобретения включают в себя систему разбавителя, разрыхлитель, соль, смазывающее вещество, скользящее вещество и пленочную оболочку в концентрациях от около 3 масс.% до около 58 масс.%, от около 4 масс.% до около 20 масс.%, от около 4 масс.% до около 20 масс.%, от около 0,5 масс.% до около 4 масс.%, от около 0 масс.% до около 2 масс.% и от около 1 масс.% до около 5 масс.% соответственно или от около 18 масс.% до около 40 масс.%, от около 7 масс.% до около 15 масс.%, от около 7 масс.% до около 18 масс.%, от около 1,0 масс.% до около 3,0%, от около 0,1 масс.% до около 1,0 масс.% и от около 2,0 масс.% до около 4,0 масс.% соответственно. В некоторых 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 в себя маннит, микрокристаллическую целлюлозу, кроскармеллозу натрия, хлорид натрия, коллоидный диоксид кремния, стеарилфумарат натрия и стеарат магния.

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

В некоторых вариантах осуществления неактивные ингредиенты ядра таблетки представляют собой: коллоидный безводный диоксид кремния, кроскармеллозу натрия, гидроксипропилметилцеллюлозу 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, состоит из или по существу состоит из около 60 мг апалутамида. 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 энзалутамида, например 2 множественных или единичных дозированных формы. Общая суточная доза даролутамида может составлять около 1200 мг в сутки.

Все препараты для перорального введения находятся в дозированных формах, подходящих для такого введения.

Способы дозирования и схемы лечения

В одном аспекте в настоящем документе описаны способы лечения неметастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы, включающие, состоящие из или по существу состоящие из введения безопасного и эффективного количества антиандрогена человеку мужского пола с неметастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы, причем апалутамид или энзалутамид вводят перорально. В некоторых вариантах осуществления антиандроген вводят один раз в сутки. 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 апалутамид вводят через сутки. 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 сутки. В некоторых вариантах осуществления антиандроген для удобства представлен в виде разделенных доз, которые вводят в равных долях два раза в сутки. В некоторых вариантах осуществления антиандроген для удобства представлен в виде разделенных доз, которые вводят в равных долях три раза в сутки. В некоторых вариантах осуществления антиандроген для удобства представлен в виде разделенных доз, которые вводят в равных долях четыре раза в сутки.

В некоторых вариантах осуществления антиандроген представляет собой антиандроген второго поколения. В некоторых вариантах осуществления антиандроген представляет собой энзалутамид или апалутамид. В некоторых вариантах осуществления антиандроген представляет собой энзалутамид. В некоторых вариантах осуществления антиандроген представляет собой апалутамид. В некоторых вариантах осуществления антиандроген представляет собой даролутамид.

Как правило, дозы апалутамида, применяемые для лечения заболеваний или состояний, описанных в настоящем документе, у людей обычно находятся в диапазоне от 10 мг до 1000 мг в сутки. В некоторых вариантах осуществления апалутамид, энзалутамид или даролутамид вводят человеку перорально в дозе от около 30 мг в сутки до около 1200 мг в сутки. В некоторых вариантах осуществления апалутамид вводят человеку перорально в дозе от около 30 мг в сутки до около 600 мг в сутки. В некоторых вариантах осуществления апалутамид вводят человеку перорально в дозе около 30 мг в сутки, около 60 мг в сутки, около 90 мг в сутки, около 120 мг в сутки, около 160 мг в сутки, около 180 мг

в сутки, около 240 мг в сутки, около 300 мг в сутки, около 390 мг в сутки, около 480 мг в сутки, около 600 мг в сутки, около 780 мг в сутки, около 960 мг в сутки или около 1200 мг в сутки.

В некоторых вариантах осуществления апалутамид вводят человеку перорально в дозе около 240 мг в сутки. В некоторых вариантах осуществления человеку вводят более 240 мг апалутамида в сутки. В некоторых вариантах осуществления апалутамид вводят человеку перорально в дозе около 60 мг четыре раза в сутки. В некоторых вариантах осуществления апалутамид вводят человеку перорально в режиме непрерывного ежедневного введения дозы.

В некоторых вариантах осуществления энзалутамид вводят перорально в дозе около 160 мг в сутки. В некоторых вариантах осуществления вводят более 160 мг энзалутамида в сутки.

В некоторых вариантах осуществления даролутамид вводят перорально в дозе около 1200 мг в сутки. В некоторых вариантах осуществления вводят более 1200 мг даролутамида в сутки.

В некоторых вариантах осуществления, в которых отсутствует улучшение заболевания или состояния 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 применяют 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 дозу антиандрогена, например апалутамида, энзалутамида или даролутамида, уменьшают при совместном введении с одним или более из:

- (a) ингибитора CYP2C8, предпочтительно гемифиброзила или клопидогреля; или
- (b) ингибитора CYP3A4, предпочтительно кетоконазола или ритонавира.

В некоторых вариантах осуществления апалутамид не вводят совместно с:

- (a) лекарственными средствами, главным образом метаболизируемыми CYP3A4, предпочтительно дарунавиром, фелодипином, мидазоламом или симвастатином;
- (b) лекарственными средствами, главным образом метаболизируемыми CYP2C19, предпочтительно диазепамом или омепразолом;
- (c) лекарственными средствами, главным образом метаболизируемыми CYP2C9, предпочтительно варфарином или фенитоином; или
- (d) лекарственными средствами, которые являются субстратами UGT, предпочтительно левотиноксином или вальпроевой кислотой.

В дополнительных вариантах осуществления апалутамид не вводят совместно с:

- (a) лекарственными средствами, которые являются субстратами P-gp,

предпочтительно фексофенадином, колхицином, дабигатрана этексилатом или дигоксином; или

(b) субстратами BCRP/OATP1B1, предпочтительно лапатинибом, метотрексатом, розувастатином или репаглинидом.

В дополнительных вариантах осуществления человек мужского пола, имеющий указанный неметастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы, получил по меньшей мере один вид предшествующей терапии для лечения рака, причем необязательно предшествующая терапия для лечения рака представляет собой бикалутамин или флутамид. В дополнительных вариантах осуществления человек мужского пола, имеющий указанный неметастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы, ранее не получал никакого лечения.

Наборы/готовые изделия

Для применения в описанных в настоящем документе способах применения также описаны наборы и готовые изделия. Такие наборы включают в себя упаковку или контейнер, разделенные на отсеки, для получения одной или более доз фармацевтических композиций, описанных в настоящем документе. Приемлемые контейнеры включают в себя, например, флаконы. В одном варианте осуществления контейнеры изготовлены из различных материалов, таких как стекло или пластик.

Готовые изделия, предложенные в настоящем документе, содержат упаковочные материалы. Упаковочные материалы для применения в упаковке фармацевтических препаратов включают в себя, например, описанные в патентах США № 5,323,907, 5,052,558 и 5,033,252. Примеры упаковочных материалов для фармацевтических препаратов включают в себя, без ограничений, блистерные упаковки, флаконы, тубы, пакеты, контейнеры, флаконы и любой упаковочный материал, подходящий для выбранной композиции и предполагаемого способа введения и лечения.

Обычно набор включает в себя этикетки носителя, упаковки, контейнера, флакона и/или пробирки для тестирования с указанием содержимого и/или инструкций по применению, а также листки-вкладыши с инструкциями по применению. Как правило, также приложен набор инструкций.

В одном варианте осуществления этикетка расположена на контейнере или присовокуплена к нему. В одном варианте осуществления этикетка расположена на контейнере, причем буквы, цифры или другие символы, образующие этикетку, прикреплены, отлиты или вытравлены на самом контейнере; этикетка присовокуплена к контейнеру, если она присутствует в гнезде или носителе, в которых также находится контейнер, например, в качестве листка-вкладыша.

В одном варианте осуществления этикетку применяют для указания на то, что содержимое необходимо применять в конкретной терапевтической сфере применения. Этикетка также содержит указания по применению содержимого, например, в способах, описанных в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции

представлены в упаковочном или дозирующем устройстве, которое содержит одну или более единичных дозированных форм, содержащих соединение, предложенное в настоящем документе. Упаковка, например, содержит металлическую фольгу или полимерную пленку, например блистерную упаковку. В одном варианте осуществления упаковочное или дозирующее устройство сопровождается инструкцией по применению. В одном варианте осуществления упаковочное или дозирующее устройство также сопровождается уведомлением, присовокупленным к контейнеру, в форме, предписанной правительственным органом, который регулирует получение, применение или продажу фармацевтических препаратов, причем это уведомление содержит разрешение упомянутого органа на применение данной формы лекарственного средства для введения человеку или для ветеринарного применения. Такое уведомление, например, представляет собой маркировку, утвержденную Управлением США по надзору за качеством продуктов питания и лекарственных средств для препаратов, отпускаемых по рецепту, или утвержденный листок-вкладыш. В одном варианте осуществления композиции, содержащие соединение, предложенное в настоящем документе, включенное в совместимый фармацевтический носитель, также готовят, помещают в подходящий контейнер и маркируют как применимые для лечения указанного состояния.

Способы продажи

В другом аспекте в настоящем документе описаны способы продажи антиандрогена, включающие, состоящие из и/или по существу состоящие из введения антиандрогена в коммерческий оборот, причем указанный антиандроген включает в себя листок-вкладыш, который содержит инструкции по безопасному и эффективному лечению рака предстательной железы с использованием антиандрогена. В некоторых вариантах осуществления антиандроген представляет собой антиандроген второго поколения. В некоторых вариантах осуществления антиандроген представляет собой даролутамид, энзалутамид или апалутамид. В некоторых вариантах осуществления антиандроген представляет собой даролутамид. В некоторых вариантах осуществления антиандроген представляет собой энзалутамид. В некоторых вариантах осуществления антиандроген представляет собой апалутамид.

В дополнительных аспектах в настоящем документе описаны способы продажи фармацевтической композиции, содержащей антиандроген, включающие, состоящие из и/или по существу состоящие из введения антиандрогена в коммерческий оборот, причем такая фармацевтическая композиция включает в себя листок-вкладыш, который содержит инструкции по безопасному и эффективному лечению рака предстательной железы с использованием антиандрогена. В некоторых вариантах осуществления антиандроген представляет собой антиандроген второго поколения. В некоторых вариантах осуществления антиандроген представляет собой энзалутамид или апалутамид. В некоторых вариантах осуществления антиандроген представляет собой энзалутамид. В некоторых вариантах осуществления антиандроген представляет собой апалутамид.

В дополнительных аспектах в настоящем документе описаны способы выставления

на продажу антиандрогена, включающие, состоящие из и/или состоящие по существу из предложения о введении антиандроген в коммерческий оборот, причем указанный антиандроген включает в себя листок-вкладыш, который содержит инструкции по безопасному и эффективному лечению рака предстательной железы с использованием антиандрогена. В некоторых вариантах осуществления антиандроген представляет собой антиандроген второго поколения. В некоторых вариантах осуществления антиандроген представляет собой даролутамид, энзалутамид или апалутамид. В некоторых вариантах осуществления антиандроген представляет собой даролутамид. В некоторых вариантах осуществления антиандроген представляет собой энзалутамид. В некоторых вариантах осуществления антиандроген представляет собой апалутамид.

ПРИМЕРЫ

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

Пример 1. Доклиническая разработка

ARN 509 (апалутамид) представляет собой антиандроген следующего поколения, который непосредственно связывается с лиганд-связывающим доменом андрогенового рецептора (AR), нарушая ядерную транслокацию и связывание ДНК. Механизм действия апалутамида реализуется посредством антагонизма андрогенному действию и ингибирования ядерной транслокации AR и связывания ДНК с чувствительными к андрогену элементами, и данный механизм отличается от такового у антиандрогена первого поколения - бикалутамида. В отличие от бикалутамида, апалутамид не проявляет значимых агонистических свойств в модели *in vitro* CRPC (например, сверхэкспрессирующие AR раковые клетки предстательной железы; клетки LNCaP/AR). Транскрипция активируемых андрогеном генов (PSA и TMPRSS2) ингибируется апалутамидом и приводит к зависимому от концентрации снижению уровней этих белков *in vitro*. Также показано, что апалутамид уменьшает пролиферацию клеток CRPC, а также увеличивает апоптоз и некроз *in vivo*. Эти эффекты поддерживаются противоопухолевой активностью апалутамида, наблюдаемой в мышинных опухолевых моделях CRPC. В этих моделях апалутамид показал зависимое от дозы ингибирование роста опухоли и обратное развитие опухоли, которые были более выраженными, чем у бикалутамида. На ФИГ. 1 представлено процентное изменение объема опухоли и концентраций в плазме (заштрихованные кружки над каскадной диаграммой) для бикалутамида и апалутамида на 28-е сутки.

Апалутамид представляет собой малую молекулу с умеренным объемом распределения и высокой биодоступностью (при введении в составе на основе липидов). Обнаружено, что апалутамид имеет очень низкий метаболизм при инкубации в течение до 120 минут с печеночной фракцией S9 крысы, собаки и человека и печеночными микросомами. Первичные метаболиты *in vivo* образовывали посредством N-деметилирования и гидролиза амида у крыс и собак. В условиях *in vitro* CYP3A4 может частично участвовать в метаболизме апалутамида.

Апалутамид и его первичный метаболит ARN000308 (M3) являются индукторами

человеческих CYP2B6 и CYP3A4 в гепатоцитах при концентрациях до 30 мкМ. Апалутамид является умеренным ингибитором человеческого цитохрома P450 изоформы CYP2C8 ($IC_{50}=13,9$ мкМ), но слабым ингибитором других основных изоформ ($IC_{50} > 25$ мкМ); МЗ также является слабым ингибитором основных изоформ CYP ($IC_{50} > 25$ мкМ).

Выявлено четыре метаболита с различными соотношениями у разных видов. Все четыре оценивали в отношении их целевых эффектов против андрогенового рецептора. Обнаружено, что метаболит М1 по существу неактивен в качестве антагониста AR, тогда как метаболиты М2 и М4 были приблизительно в 30 раз менее мощными в отношении AR, чем апалутамид. Метаболит МЗ был наиболее мощным антагонистом AR, но все же был в 3 раза менее мощным, чем апалутамид. Метаболит МЗ считается преобладающим метаболитом с более длительным временем полувыведения, чем апалутамид.

Проводили токсикологические исследования с однократным введением дозы и многократным введением дозы до 13 недель самцам крыс Спрег-Дули (SD) и самцам собак породы бигль (только в исследованиях с многократным введением дозы). Однократное введение апалутамида в дозе 1000 мг/кг хорошо переносилось у крыс SD без заболеваемости, смертности или значимого влияния на массу тела или на биохимические сывороточные маркеры.

В токсикологических исследованиях с многократным введением дозы апалутамид хорошо переносился в дозах до 100 мг/кг/сутки в 13-недельном исследовании у крыс SD и 10 мг/кг/сутки у собак породы бигль. У самцов крыс SD летальность наблюдали при дозах 150 мг/кг/сутки и более. Заболеваемость/смертность, наблюдаемые при этих дозах, возникали в течение первых 5 дней дозирования; однако у животных, которые выжили при этих более высоких дозах, по-видимому, развивалась устойчивость к исследуемому препарату при продолжительном воздействии. Клиническими признаками, наблюдавшимися у умирающих животных, были пилоэрекция, гипотермия, нарушения дыхания, обезвоживание и пониженная активность. Причину заболеваемости/смертности у самцов крыс было невозможно определить по результатам вскрытия. Ключевые клинические патологические изменения при дозах 150 мг/кг/сутки или выше включали в себя значимое увеличение холестерина (более 200% по сравнению с контролем), снижение эритроцитов, гемоглобина и гематокрита, а также увеличение ретикулоцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, лимфоцитов, базофилов и АЧТВ. Увеличение холестерина связано с антиандрогенной активностью апалутамида и считается, что им обусловлены указанные гематологические изменения. Исследование морфологии красных кровяных телец выявило изменения, которые были связаны с переносом избытка холестерина на внешнюю мембрану эритроцитов, что приводило к легкой гемолитической анемии. Фармакологические эффекты наблюдались также в мужских добавочных половых органах (придатки яичек, предстательная железа, семенные пузырьки и, в меньшей степени, яички) при низких дозах апалутамида, таких как 50 мг/кг/сутки. Другие органы-мишени у крыс, выявленные при дозах апалутамида 150 мг/кг/сутки или выше, включали в себя надпочечники (также при 50 мг/кг/сутки), печень, гипофиз, щитовидную железу, селезенку,

слюнные железы, молочную железу и желудок. За исключением слюнных желез и желудка, считается, что воздействие на эти органы также связано с антиандрогенным действием апалутамида и во многих случаях является специфичным для физиологии крысы.

Введение дозы апалутамида один раз в сутки через пероральный зонд в течение 13 недель хорошо переносилось у самцов крыс вплоть до 100 мг/кг/сутки, т. е. максимальной исследованной дозы. Фармакологические изменения, характерные для антиандрогенных соединений, были обнаружены в надпочечнике, гипофизе, селезенке, молочной железе, семенных пузырьках, яичках, предстательной железе и придатках яичек, в то время как изменения в селезенке и костном мозге коррелировали с легкой регенеративной анемией. Уровень дозы 100 мг/кг/сутки принимали в качестве уровня отсутствия видимых нежелательных эффектов (NOAEL), и он был связан со значениями $C_{\max}$ и $AUC_{0-24\text{ ч}}$ в плазме в равновесном состоянии (сутки 91) 30,1 мкг/мл и 521 мкг•ч/мл соответственно для исходного соединения.

У самцов собак породы бигль судорожные приступы, требующие эвтаназии по соображениям гуманности, возникали при дозах апалутамида 25 мг/кг/сутки и более через 7-14 суток после начала введения дозы. Ежедневное введение 25 мг/кг/сутки апалутамида приводило к развитию тремора и судорожных приступов у 3 из 8 животных через 1 неделю дозирования. Средняя концентрация апалутамида в момент первого появления токсических проявлений со стороны центральной нервной системы (ЦНС) составляла 30,2 мкг/мл, что было приблизительно в 4 раза выше, чем среднее измеренное значение $C_{\max}$ (7,55 мкг/мл) апалутамида в равновесном состоянии в фазе 3 в дозе 240 мг/сутки при многократном введении дозы у пациентов с CRPC. Вероятно, что судорожные приступы, наблюдаемые у собак при очень высоких дозах, являются результатом функционального антагонизма апалутамида рецептору GABA_A. Это схоже с тем, что наблюдалось у других антагонистов AR второго поколения. Дозу 10 мг/кг/сутки принимали в качестве NOAEL в 28-дневном исследовании, и она была связана со значениями $C_{\max}$ 13,2 мкг/мл и AUC_{0-24} 290 мкг•ч/мл апалутамида. Другие клиничко-патологические изменения и изменения органов-мишеней были ограничены увеличением содержания холестерина (до 50% по сравнению с контролями) и воздействием на придатки яичек, предстательную железу и яички во всех исследованных дозах и связаны с антиандрогенным действием апалутамида.

Введение апалутамида один раз в сутки перорально в капсуле в течение 13 недель хорошо переносилось у самцов собак вплоть до 10 мг/кг/сутки, т. е. максимальной исследованной дозы. Макроскопические и микроскопические патологические изменения и изменения массы органов, характерные для антиандрогенных соединений, были отмечены в гипофизе, предстательной железе, яичках и придатках яичек; эти изменения были обратимыми и были связаны с ожидаемым фармакологическим эффектом апалутамида. На основании снижения общей массы тела в группе, получавшей 10 мг/кг/сутки, в качестве NOAEL принимали дозу 5 мг/кг/сутки. Соответствующие значения $C_{\max}$ и $AUC_{0-24\text{ ч}}$ в плазме в равновесном состоянии (сутки 91) составляли 10,3 мкг/мл и 202 мкг•ч/мл соответственно для исходного соединения.

Пример 2. Многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование фазы III ARN-509 у мужчин с неметастатическим (M0) кастрационно-резистентным раком предстательной железы

Главная цель

Продemonстрировать большую эффективность в отношении MFS у мужчин с NM-CRPC с высоким риском (т. е. PSADT $\leq$ 10 месяцев), получавших лечение апалутамидом, по сравнению с плацебо.

Вторичные цели

Сравнить следующие параметры у мужчин с NM-CRPC, получавших лечение апалутамидом, по сравнению с плацебо: время до появления метастазов (TTM); выживаемость без прогрессирования (PFS); время до прогрессирования симптомов; общая выживаемость (OS); время до начала цитотоксической химиотерапии; и безопасность и переносимость.

Другие цели

Сравнить результаты, полученные от пациентов (PRO), относящиеся к связанному со здоровьем качеству жизни и специфичным для рака предстательной железы симптомам.

Сравнить обращение за медицинской помощью (MRU) у мужчин с NM-CRPC с высоким риском, получавших лечение апалутамидом, с плацебо.

Сравнить частоту ответа ПСА у мужчин с NM-CRPC с высоким риском, получавших лечение апалутамидом, с плацебо.

Сравнить время до прогрессирования ПСА у мужчин с NM-CRPC с высоким риском, получавших лечение апалутамидом, с плацебо.

Сравнить выживаемость без прогрессирования с первой последующей терапией (PFS2) у мужчин с NM-CRPC с высоким риском, получавших лечение апалутамидом, с плацебо.

Оценить популяционную фармакокинетику (PK) апалутамида.

Оценить влияние апалутамида на реполяризацию желудочков в подгруппе пациентов из выбранных клинических центров.

Оценить поисковые биомаркеры, прогнозирующие ответ и резистентность к лечению апалутамидом.

План исследования

Это было многонациональное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование фазы 3 апалутамида по сравнению с плацебо у пациентов с NM-CRPC с высоким риском. Исследование состояло из фазы скрининга продолжительностью до 35 дней перед рандомизацией для установления пригодности для участия и регистрации в документах исходных измерений, дважды слепой фазы лечения (28-дневные циклы лечения; непрерывное дозирование) и фазы долгосрочного последующего наблюдения для отслеживания PFS, статуса выживаемости, последующей терапии рака предстательной железы, PRO и MRU. Всего 1207 пациентов с NM-CRPC рандомизировали в соотношении 2 : 1 (806 пациентов в группе апалутамида и 401 пациент

в группе плацебо) для получения либо апалутамида перорально в дозе 240 мг один раз в сутки в комбинации с ADT (лекарственная кастрация или хирургическая кастрация), либо плацебо с ADT в многоцентровом двойном слепом клиническом исследовании (исследование 1). Схематическое изображение плана исследования представлено на ФИГ.

2. Рандомизацию стратифицировали следующим образом:

PSADT: ≤ 6 месяцев или > 6 месяцев;

Применение защищающего костную ткань агента: да или нет; и

Локально-регионарное заболевание: N0 или N1 (т. е. вовлечение лимфатических узлов).

Для обеспечения точного и согласованного определения PSADT интерактивная система голосового ответа (IVRS) предоставляла расчеты PSADT (используя линейную регрессионную модель натурального логарифма ПСА и времени) на основании значений ПСА на дату, введенную центрами перед рандомизацией. В момент рандомизации персонал центра вносил факторы, относящиеся к использованию защищающих костную ткань агентов и локально-регионарных заболеваний. Раскрытие информации о лечении во время исследования по не экстренным причинам безопасности имело место для 2 пациентов.

У зарегистрированных пациентов время удвоения простатспецифического антигена (ПСА) (PSADT) составляло ≤ 10 месяцев. Все пациенты, которые не подвергались хирургической кастрации, получали ADT непрерывно на протяжении всего исследования. Семьдесят три процента (73%) пациентов ранее получали лечение антиандрогеном первого поколения; 69% пациентов получали бикалутамид и 10% пациентов получали флутамид. Прием системных кортикостероидов не был разрешен при регистрации в исследовании. Результаты анализа ПСА засекречивали и не использовали для отмены лечения. Пациенты, рандомизированные в одну из групп, должны были продолжать лечение до прогрессирования заболевания, определенного посредством независимой центральной оценки в слепом режиме (BICR), начала нового лечения, развития недопустимой токсичности или исключения из исследования. После подтвержденного посредством BICR развития отдаленных метастазов пациентам предлагали ZYTIGA в качестве варианта первого последующего лечения после прекращения исследуемого лечения.

Исследуемая популяция

Мужчины в возрасте 18 лет и старше, у которых не было рентгенографических признаков обнаруживаемых отдаленных метастазов, определенных BICR перед регистрацией в исследовании, соответствовали критериям для участия в исследовании.

Критерии включения.

Пациенты, зарегистрированные в данном исследовании, должны были удовлетворять следующим ключевым критериям включения:

Аденокарцинома предстательной железы, подтвержденная при проведении гистологического или цитологического исследования, без нейроэндокринной дифференцировки или мелкоклеточных особенностей, с высоким риском развития метастазов, определенным как PSADT ≤ 10 месяцам. PSADT рассчитано с использованием

по меньшей мере 3 значений ПСА, полученных в ходе непрерывной ADT;

Кастрационно-резистентный рак предстательной железы, продемонстрированный в ходе непрерывной ADT, определенный как повышение ПСА при 3 измерениях, выполняемых с промежутком, равным по меньшей мере 1 неделе, причем последний ПСА составляет > 2 нг/мл;

Хирургическая или лекарственная кастрация с уровнями тестостерона < 50 нг/дл. Если пациент был подвергнут лекарственной кастрации, непрерывное введение аналога GnRH должно было быть начато по меньшей мере за 4 недели перед рандомизацией и должно было продолжаться в течение всего исследования для поддержания кастрационных уровней тестостерона;

Пациенты, получающие лечение, предотвращающее разрушение костной ткани, защищающими костную ткань агентами, предназначенными для лечения остеопороза в дозах и с использованием схемы дозирования, подходящих для лечения остеопороза (например, деносумаб [PROLIA], золедроновая кислота [RECLAST]), должны получать стабильные дозы в течение по меньшей мере 4 недель перед рандомизацией;

У пациентов, получавших антиандроген первого поколения (например, бикалутамид, флутамид, нилутамид), должен быть по меньшей мере 4-недельный период вымывания перед рандомизацией И должно быть продолжающееся прогрессирование заболевания (увеличение ПСА) после периода вымывания;

Разрешение всех острых токсических эффектов предшествующей терапии или хирургического вмешательства до оценки 1 или исходных значений до рандомизации;

Правильное функционирование органов;

Подписанное и продатированное информированное согласие о том, что пациент (или его законный представитель) был проинформирован обо всех соответствующих аспектах исследования перед рандомизацией.

Критерии исключения.

Пациентов не регистрировали в исследовании, если в ходе проверки перед исследованием было определено, что они удовлетворяют следующим ключевым критериям:

Наличие отдаленных метастазов, подтвержденных BICR, включая центральную нервную систему (ЦНС) и позвоночник или мозговые оболочки, или отдаленные метастазы в анамнезе. Исключение. Наличие тазовых лимфатических узлов < 2 см по короткой оси (N1), расположенных ниже бифуркации подвздошной артерии, является допустимым;

Симптоматическое локально-регионарное заболевание, требующее медицинского вмешательства, например умеренная или тяжелая обструкция мочевыводящих путей или гидронефроз из-за первичной опухоли (например, опухолевая обструкция треугольника мочевого пузыря);

Предшествующее лечение антиандрогенами следующего поколения (например, энзалутамидом);

Предшествующее лечение ингибиторами CYP17 (например, абиратерона ацетатом,

ортеронелом, галертероном, кетоконазолом, аминоклутетимидом);

Предшествующая химиотерапия рака предстательной железы, за исключением случаев, когда ее выполняли в качестве адъювантной/неоадъювантной терапии;

Наличие в анамнезе судорожных приступов или состояния, которое может показывать предрасположенность к судорожным приступам (например, перенесенный инсульт, случившийся в течение 1 года перед рандомизацией, артериовенозная мальформация мозга, шваннома, менингиома или другие доброкачественные заболевания ЦНС или мозговых оболочек, которые требуют лечения с хирургическим вмешательством или применения радиационной терапии);

Сопутствующая терапия с использованием лекарственных средств, которые известны возможностью снижать порог судорожных приступов, препаратов, которые могут уменьшать уровни ПСА, системных кортикостероидов или других экспериментальных типов лечения.

Наличие в анамнезе данных или признаки наличия какого-либо из следующих состояний:

Любое перенесенное ранее злокачественное заболевание (кроме адекватно леченного базальноклеточного или плоскоклеточного рака кожи, поверхностного рака мочевого пузыря или любого другого рака *in situ* в настоящее время в состоянии полной ремиссии), случившееся в течение 5 лет перед рандомизацией.

Любое из перечисленного ниже в течение 6 месяцев перед рандомизацией: Тяжелая/нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, симптоматическая застойная сердечная недостаточность, артериальная или венозная тромбоэмболия (например, легочная эмболия, нарушение мозгового кровообращения, включая транзиторные ишемические атаки), или клинически значимые желудочковые аритмии;

Неконтролируемая гипертензия (систолическое артериальное давление ≥ 160 мм рт. ст. или диастолическое АД ≥ 100 мм рт. ст.). Пациенты с неконтролируемой гипертензией в анамнезе допускаются при условии, что артериальное давление контролируется с помощью антигипертензивного лечения;

Желудочно-кишечные расстройства, влияющие на абсорбцию;

Активная инфекция, такая как вирус иммунодефицита человека (HIV); и/или

Любое другое состояние, которое, по мнению исследователя, может нарушить способность пациента выполнять условия проведения процедур в ходе исследования.

Исключение пациентов из лечения или оценки.

Участие пациента можно было прервать до завершения исследования по любой из следующих причин:

Прогрессирование заболевания (подтверждено BICR);

Отзыв согласия пациентом;

Любое нежелательное явление, которое невозможно в достаточной степени устранить путем корректировки дозы (случаи перерывов длительностью более 28 дней должны были обсуждаться со спонсором);

Невозможность последующего наблюдения;
 Любой эпизод судорожных приступов;
 Нарушение протокола, требующее прекращения исследуемого лечения;
 Несоблюдение процедур исследования; и/или
 Требование спонсора о преждевременном прекращении исследования.

Информация о пациентах и исходные характеристики.

Две тысячи сто тридцать два (2132) пациента подписали информированное согласие и прошли скрининг. Рандомизировали одну тысячу двести семь (1207) пациентов. Из 925 пациентов, которые оказались непригодными, 517 пациентов были непригодны из-за наличия метастатического заболевания во время скрининга. 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, 5,6 - негроидная, 12% - монголоидная и 0,2% - другие. Семьдесят семь процентов (77%) пациентов в обеих группах лечения ранее подвергались хирургическому вмешательству или радиотерапии предстательной железы. У большинства пациентов количество баллов по шкале Глиссона составляло 7 или выше (81%). Пятнадцать процентов (15%) пациентов при регистрации в исследовании имели тазовые лимфатические узлы < 2 см. В ходе центральной независимой оценки в слепом режиме было подтверждено, что все зарегистрированные пациенты не имели метастазов, а их общее состояние при регистрации в исследовании согласно классификации Восточной объединенной онкологической группы США (ECOG PS) было равно 0 или 1.

Способ применения и дозы

Апалутамид 240 мг (гелевые капсулы 8 x 30 мг, затем таблетки 4x60 мг) или соответствующее плацебо принимали перорально один раз в день с едой или без нее. При использовании только гелевых капсул пациенты могли переходить на схему дозирования два раза в сутки (4 таблетки в каждый период), если при использовании графика с приемом один раз в сутки возникали проблемы со стороны желудочно-кишечного тракта. При пропуске дозы апалутамида/плацебо ее нужно было игнорировать и не восполнять. Для целей настоящего исследования цикл лечения состоял из 4 недель (28 дней).

Дозу и частоту введения аналога GnRH в качестве ADT определяли на основании инструкции по применению, содержащейся в соответствующей этикетке. Выбор аналога или дозы GnRH можно было скорректировать, если это было клинически показано для достижения и поддержания кастрационных концентраций тестостерона (< 50 нг/дл).

Корректировка дозы

Допускались перерывы в приеме и/или сокращения дозы у отдельных пациентов при условии, что критерии прекращения исследования не были удовлетворены.

Пациенты, у которых фиксировали связанный с лечением судорожный приступ любой степени, должны были прекратить прием исследуемого препарата на постоянной основе.

Для пациентов, у которых фиксировали связанные с лечением нежелательные явления (ТЕАЕ) степени 1-2, могли быть сделаны кратковременные перерывы в лечении на усмотрение исследователя на период, пока тяжесть токсической реакции не снижалась до степени 1 или не возвращалась к исходному уровню. Если токсическая реакция возникала снова, то на усмотрение исследователя допускалось снижение дозы до следующего более низкого уровня дозы.

Для пациентов, у которых фиксировали ТЕАЕ степени 3-4 (кроме судорожного приступа), исследуемое лекарственное средство нужно было отменить до тех пор, пока степень тяжести токсической реакции не снижалась до степени 1 или не возвращалась к исходному уровню. Если токсическая реакция снова возрастала до степени 3 или выше, то дозу апалутамида нужно было снижать до следующего более низкого уровня дозы.

Допускалось не более 2 снижений уровня дозы (с 240 мг до 180 мг; с 180 мг до 120 мг).

Любой пациент, требующий приостановки лечения на период > 28 дней из-за ТЕАЕ, мог удовлетворять одному из критериев отмены исследуемого лечения, описанных в разделе 3.3. Для возобновления исследуемого лечения после приостановки на период > 28 дней требовалось обсуждение со спонсором.

Дозы, сниженные по причине связанных с исследуемым лечением токсических реакций, по существу не нужно было повышать снова, однако повторное повышение до предшествующего уровня дозы можно было выполнить после консультации со спонсором (или его уполномоченным представителем).

Предшествующая и сопутствующая терапия

Каждое лекарственное средство или лечение, полученное пациентом во время исследования, и причина для назначения должны были зафиксировать в ИРК. Непрерывное лечение аналогом GnRH или хирургическая кастрация были обязательными. Для лечения локализованного прогрессирования или симптомов допускались резервная лучевая терапия локально-регионарных заболеваний тазовых органов и хирургические вмешательства (например, трансуретральная резекция предстательной железы [TURP], размещение уретрального и мочеточникового стента). Подробная информация о предшествующих видах лечения, связанных с раком предстательной железы, представлена в таблице 1.

Таблица 1. Общая сводная информация о предшествующем лечении рака предстательной железы; все рандомизированные пациенты

Все пациенты	рандом.	Плацебо (401)	Апалутамид (806)	Итого (1207)
Предшествующее лечение рака предстательной железы				
Кол-во		401	803	1204
Хирургическое вмешательство или радиотерапия		307 (76,6%)	617 (76,6%)	924 (76,6%)

Только хирургическое вмешательство	69 (17,2%)	159 (19,7%)	228 (18,9%)
Только радиотерапия	85 (21,2%)	157 (19,5%)	242 (20,0%)
Хирургическое вмешательство и радиотерапия	153 (38,2%)	301 (37,3%)	454 (37,6%)
Гормональная терапия	400 (99,8%)	801 (99,4%)	1201 (99,5%)
GnRHa	387 (96,5%)	780 (96,8%)	1167 (96,7%)
Антиандроген первого поколения	290 (72,3%)	592 (73,4%)	882 (73,1%)
Орхиэктомия	24 (6,0%)	47 (5,8%)	71 (5,9%)
Прочее	9 (2,2%)	17 (2,1%)	26 (2,2%)
Химиотерапия	7 (1,7%)	17 (2,1%)	24 (2,0%)
Прочее	32 (8,0%)	64 (7,9%)	96 (8,0%)

Распространенные сопутствующие лекарственные средства, принимаемые 50% или более пациентов, включали в себя анальгетики (апалутамид: 61%; плацебо: 57%), агенты, воздействующие на ренин-ангиотензиновую систему (апалутамид: 55%; плацебо: 50%), и корректирующие уровень липидов агенты (апалутамид: 50%; плацебо: 51%).

Запрещенные виды лечения

Лекарственные средства, которые известны возможностью снижать порог судорожных приступов или вызывать судорожные приступы (или и то, и другое), были запрещены на период получения исследуемого лечения. Другие запрещенные лекарственные средства (в соответствии с критериями исключения) включали в себя травяные (например, пальма сереноа) и нетравяные препараты, которые могут снижать уровни ПСА; системные (пероральные, в/в, в/м) кортикостероиды, кроме кратковременного применения (≤ 4 недель); любые другие экспериментальные типы лечения; и агенты, показанные для профилактики связанных со скелетом событий у пациентов с солидными опухолями (например, деносумаб [XGEVA]). Во время исследования допускалось применение агентов для профилактики остеопороза (например, деносумаб [PROLIA]). Применение ингибиторов 5- α редуктазы, эстрогенов и любой другой противораковой терапии должно было быть прекращено по меньшей мере за 4 недели до регистрации в исследовании.

Виды лечения ограниченного применения

Исследователям сообщали о потенциальных межлекарственных взаимодействиях

апалутамида с сопутствующими лекарственными средствами, в частности с сильными индукторами CYP3A4 или лекарственными средствами с узким терапевтическим индексом, которые метаболизируются CYP3A4 (апалутамид является индуктором CYP3A4), и сильными ингибиторами CYP2C8 (например, гемфиброзил). Потенциал межлекарственного взаимодействия между апалутамидом и варфарном неизвестен. Если пациент принимал варфарин, исследователям было рекомендовано повторно оценить протромбин (ПТ) / международное нормализованное отношение (МНО) в соответствии с клиническими показаниями и соответственно скорректировать дозу варфарина. Кроме того, из-за возможных механизмов резистентности сопутствующее применение системных кортикостероидов во время исследуемого лечения было не рекомендовано; краткосрочное применение (≤ 4 недель) было разрешено при наличии клинических показаний, однако их применение должно было быть прекращено как можно скорее.

Корректировка дозы апалутамида

Большинство пациентов были способны выдерживать полную назначенную дозу исследуемого лекарственного средства, при этом 79% пациентов в группе апалутамида и 85% пациентов в группе плацебо не корректировали дозу. У пациентов в группе апалутамида было зарегистрировано больше случаев снижения дозы (21%) по сравнению с группой плацебо (15%). Большему числу пациентов в группе апалутамида дозу уменьшали один раз по сравнению с группой плацебо (8,2% и 3,5%), тогда как уменьшение дозы дважды выполняли у схожего процента пациентов в обеих группах лечения (13% и 11% соответственно). Наиболее частой причиной снижения дозы у пациентов в группе апалутамида было нежелательное явление (группа апалутамида: 11% и группа плацебо: 3,3%), в то время как в группе плацебо наиболее частой причиной было «прочее» (группа апалутамида: 9,7%; группа плацебо: 12%). У пациентов в группе апалутамида было зарегистрировано больше приостановок введения дозы (34%) по причине ТЕАЕ, чем в группе плацебо (19%). Большему числу пациентов в группе апалутамида введение дозы приостанавливали один раз по сравнению с группой плацебо (22% и 13%), тогда как приостановку введения дозы два раза или более выполняли у схожего процента пациентов в обеих группах лечения (6,6% и 5,3% соответственно для 2 приостановок введения дозы).

Результаты оценки эффективности

Анализ первичной эффективности. Выживаемость без метастазов

Анализ эффективности выполняли с использованием всей популяции рандомизированных пациентов, которая включала 1207 рандомизированных пациентов (806 пациентов в группе апалутамида и 401 пациент в группе плацебо). Медианное время последующего наблюдения за выживаемостью для всех пациентов составляло 20,3 месяца.

Основной конечной точкой эффективности была выживаемость без метастазов (MFS), определяемая как время от рандомизации до момента появления первых признаков подтвержденных BICR метастазов в кости или мягкие ткани или смерти по любой причине, в зависимости от того, что происходило раньше. Данные о выживаемости без метастазов для пациентов, не имеющих метастазов или не умерших, цензурировали по дате последней

оценки опухоли (или, если оценка опухоли не выполнялась после первоначального визита, по дате рандомизации). Правила цензурирования, основанные на руководящих указаниях FDA и CHMP, применяли для анализов MFS (в тексте обозначены как цензурирование для США или цензурирование для других стран, кроме США). Лечение апалутамидом значительно улучшало MFS.

Появление новых метастатических поражений указывало на прогрессирование заболевания. В отношении новых очагов поражения костной ткани, обнаруженных при сканировании костей скелета, для подтверждения прогрессирования необходимо было выполнить визуализацию другим методом (например, КТ или МРТ).

Апалутамид снижал риск появления отдаленных метастазов или смерти на 72%. Медианная MFS для апалутамида составляла 41 месяц, а для плацебо - 16 месяцев (см. ФИГ. 3 и ФИГ. 4). Терапевтический эффект апалутамида на MFS был положительным во всех подгруппах и согласовывался с результатами для общей популяции. Анализ MFS без стратификации посредством BICR для всех пациентов и подгрупп представлен на ФИГ. 4. Следует отметить, что MFS для пациентов со временем удвоения ПСА ≤ 6 месяцев (HR=0,29) согласовывалась с результатами для пациентов со временем удвоения ПСА, равным > 6 месяцев (HR=0,30) и с результатами для общей исследуемой популяции (HR=0,30; анализ без стратификации). Кроме того, благоприятный эффект также отмечен во всех возрастных подгруппах (как в подгруппах N0, так и N1) и у пациентов с 1 или ≥ 2 предшествующими курсами гормональной терапии.

Анализ дополнительных конечных точек

У пациентов, получавших апалутамид и ADT, наблюдали значимое улучшение по сравнению с пациентами, получавшими только ADT, в отношении следующих дополнительных конечных точек эффективности: время до появления метастазов (TTM), выживаемость без прогрессирования (PFS) и время до прогрессирования симптомов. Кроме того, также наблюдали улучшение в отношении общей выживаемости (OS) и времени начала цитотоксической химиотерапии (см. таблицу 2).

Таблица 1. Сводные данные по анализу эффективности

Конечная точка	Апалутамид (n=806)	Плацебо (n=401)	HR (ДИ 95%) p-значение ¹
	Медиана (месяцы)	Медиана (месяцы)	
Выживаемость без метастазов (MFS)	40,5	16,2	0,28 (0,23-0,35) < 0,0001
Время до появления метастазов (TTM)	40,5	16,6	0,27 (0,22-0,34) < 0,0001
Выживаемость без прогрессирования (PFS)	40,5	14,7	0,29 (0,24-0,36) < 0,0001

Время до прогрессирования симптомов	Н/Д	Н/Д	0,45 (0,32-0,63) < 0,0001 ²
Общая выживаемость (OS)	Н/Д	39,0	0,70 (0,47-1,04) 0,0742
Время до начала цитотоксической химиотерапии	Н/Д	Н/Д	0,44 (0,29-0,66) < 0,0001

Н/Д=не достигнуто

¹ Значение р из стратифицированного логрангового критерия

² Фактическое значение р - 0,00000356; таким образом, граница эффективности типа OBF, равная 0,00008, пересечена в промежуточном анализе в отношении прогрессирования симптомов

Лечение апалутамидом существенно снижало риск прогрессирования симптомов на 55% по сравнению с плацебо. Наблюдаемое значение р (0,00000356) пересекло границу эффективности О'Брайена - Флеминга (OBF) (р=0,00008) в отношении статистической значимости (см. табл. 2 и ФИГ. 5).

Общая выживаемость для апалутамида была больше, чем у плацебо, при этом отношение рисков (HR) составляло 0,700 (ДИ 95%: 0,472, 1,038). Значение р составляло 0,0742, что не удовлетворяло предварительно установленному критерию статистической значимости.

Тридцать девять процентов (39%) пациентов, получавших апалутамид, и 70% пациентов, получавших плацебо, прекратили исследуемое лечение. Большая часть (80%) пациентов, получавших плацебо, получила последующую терапию по сравнению с пациентами, получавшими апалутамид (56%). Выживаемость после прогрессирования (PFS-2, определяемая как время до прогрессирования заболевания после первой последующей терапии или до смерти) была больше у пациентов, получавших апалутамид, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (HR=0,489; ДИ 95%: 0,361, 0,662. р < 0,0001).

Результаты оценки безопасности

Проанализированные наборы данных

Сводные данные о нежелательных явлениях и другие данные о безопасности основаны на группе оценки безопасности, которая включает в себя 1201 пациента, которые получили по меньшей мере 1 дозу или апалутамида, или плацебо (803 пациента в группе апалутамида и 398 пациентов в группе плацебо).

Нежелательные явления

Наиболее частыми нежелательными реакциями ($\geq 15\%$), зафиксированными в рандомизированном клиническом исследовании, которые возникали чаще ($> 2\%$) в группе

апалутамида, были усталость, кожная сыпь, снижение веса, боль в суставах и падение. У 11% пациентов, получавших апалутамид, и у 7% пациентов, получавших плацебо, фиксировали прекращение лечения по причине нежелательных явлений. Отсутствовали статистически значимые отличия, наблюдаемые в анализе изменения относительно исходного уровня функциональной оценки лечения рака предстательной железы (FACT-P), в отношении общего балла или любой из подшкал между пациентами, получавшими апалутамид в дополнение к ADT, и пациентами, получавшими плацебо вместе с ADT. На момент анализа 61% пациентов продолжали прием апалутамида и 30% пациентов продолжали прием плацебо. В таблице 3 представлены нежелательные реакции в группе апалутамида, которые возникали с абсолютным увеличением частоты на 2% по сравнению с плацебо или являлись событиями, представляющими особый интерес.

Таблица 3. Нежелательные реакции на апалутамид в исследовании 1

Системно-органный класс Нежелательная реакция	Апалутамид N=803		Плацебо N=398	
	Все степени, %	Степень 3-4, %	Все степени, %	Степень 3-4, %
Общие расстройства и состояния в месте введения препарата				
Утомляемость ⁴	30,4	0,9	21,1	0,3
Скелетномышечные расстройства и расстройства соединительной ткани				
Боль в суставах ⁴	15,9	0	7,5	0
Расстройства со стороны кожи и подкожной ткани				
Кожная сыпь ¹	23,8	5,2	5,5	0,3
Зуд ⁴	6,2	0,2	1,5	0
Расстройства нервной системы				
Судорожный приступ	0,2	0	0	0
Расстройства метаболизма и усваивания				
Гиперхолестеринемия	6,1	0	1,5	0
Гипертриглицеридемия	3,5	0,6	0,8	0,3
Травмы, интоксикация и осложнения, связанные с выполнением процедуры				
Перелом ²	11,7	2,7	6,5	0,8
Падение ⁴	15,6	1,7	9,0	0,8
Исследования				
Снижение веса ⁴	16,1	1,1	6,3	0,3
Эндокринные расстройства				
Гипотиреоз ³	8,1	0	2,0	0

¹ Включает в себя 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 и сыпь везикулезную

² Включает в себя 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, перелом большеберцовой кости

³ Включает в себя гипотиреоз, повышение тиреотропного гормона в крови, снижение тироксина, аутоиммунный тиреоидит, снижение свободного тироксина, снижение трийодтиронина

⁴ Для этих реакций отсутствует определение степени 4

1. Кожная сыпь

Кожная сыпь, связанная с апалутамидом, чаще всего представляла собой макулезную или макулопапулезную сыпь. Нежелательные явления в виде кожной сыпи фиксировали у 24% пациентов, получавших апалутамид, и у 5,5% пациентов, получавших плацебо. Кожные сыпи степени 3 (обозначенные как покрывающие > 30% площади поверхности тела [BSA]) фиксировали при лечении апалутамидом (5,2%) и плацебо (0,3%). Не зафиксировано случаев токсического эпидермального некролиза (TEN) или синдрома Стивенса - Джонсона (SJS).

Медианное значение появления кожной сыпи составляло 82 дня после начала лечения апалутамидом, а медианное значение исчезновения кожной сыпи составляло 60 дней с момента появления сыпи у 81% пациентов. Используемые лекарственные средства включали в себя местные кортикостероиды, системные кортикостероиды и пероральные антигистаминные средства. У 28% пациентов с кожной сыпью выполняли приостановку введения дозы, и у 12% дозу снижали. У приблизительно половины пациентов, которые возобновили прием препарата, кожная сыпь возникала снова без серьезных аллергических реакций. Из-за кожной сыпи было прекращено лечение апалутамидом 9% пациентов, у которых развилась кожная сыпь.

2. Падения и переломы

У 11,7% пациентов, получавших апалутамид, и у 6,5% пациентов, получавших плацебо, фиксировали перелом. У половины пациентов происходило падение в течение 7 дней до перелома в обеих группах лечения. У 15,6% пациентов, получавших апалутамид, и у 9,0% пациентов, получавших плацебо, фиксировали падения.

3. Гипотиреоз

Гипотиреоз фиксировали у 8,1% пациентов, получавших апалутамид, и у 2,0% пациентов, получавших плацебо, на основании оценок тиреотропного гормона (ТТГ) каждые 4 месяца. Отсутствовали нежелательные явления степени 3 или 4. Гипотиреоз возникал у 28% пациентов, которые уже получали заместительную терапию гормонами щитовидной железы, в группе апалутамида и у 5,9% пациентов в группе плацебо. У пациентов, которые не получали заместительную терапию гормонами щитовидной железы, гипотиреоз возникал у 5,7% пациентов, получавших апалутамид, и у 0,8% пациентов, получавших плацебо. При наличии клинических показаний следует начать или скорректировать дозу заместительной терапии гормонами щитовидной железы.

4. Лабораторные аномалии

У 6,1% пациентов, получавших апалутамид, и у 1,5% пациентов, получавших плацебо, фиксировали гиперхолестеринемию. У 3,5% пациентов, получавших апалутамид, и у 0,8% пациентов, получавших плацебо, фиксировали гипертриглицеридемию.

Заключение

Апалутамид в комбинации с ADT демонстрировал более высокую эффективность по сравнению с лечением только ADT у пациентов с NM-CRPC. Апалутамид в комбинации с ADT значительно улучшал MFS, TTM, PFS и время до прогрессирования симптомов по сравнению с лечением только ADT. Хотя данные о выживаемости еще не были окончательно обработаны на момент составления данного анализа MFS, лечение апалутамидом в комбинации с ADT приводило к улучшению OS по сравнению с лечением только ADT. Кроме того, получили убедительный результат в отношении времени до начала цитотоксической химиотерапии. Существенные улучшения стабильно наблюдали в отношении клинически значимых конечных точек, включая частоту ответа ПСА, время до прогрессирования ПСА и выживаемость без прогрессирования во время первой последующей терапии (PFS2). Отсутствовало негативное воздействие или ухудшение симптомов, которое повлияло на качество жизни, в связи с добавлением апалутамида к ADT в этой группе мужчин с NM-CRPC, которые по существу не имели симптомов. За исключением небольшого увеличения количества случаев кожной сыпи, падений, переломов и гипотиреоза, при коррекции на воздействие апалутамида в комбинации с ADT не приводил к клинически значимому увеличению частоты TEAE по сравнению с пациентами, получавшими только ADT. Большинство TEAE были степени 1 или 2 и не были

дозолимитирующими. Явления степени 3 поддавались лечению, будучи в значительной степени связаны с гипертензией (в обеих группах лечения) и кожной сыпью (в качестве группового термина) в группе апалутамида, при этом в обеих группах лечения

наблюдалась низкая частота прекращения лечения из-за ТЕАЕ (11% в группе апалутамида и 7% в группе плацебо). В совокупности эти данные демонстрируют благоприятный профиль польза/риск схемы апалутамида+ADT для лечения пациентов с NM-CRPC, подверженных высокому риску метастазирования.

Пример 3. Фармакодинамика и фармакокинетика

Фармакодинамика

Электрофизиология сердца

Влияние апалутамида 240 мг один раз в день на интервал QT оценивали у пациентов с CRPC в рамках специального исследования QT. Среднее изменение относительно исходного уровня интервала QT не превышало 20 мс, на основании способа коррекции по формуле Фридеричиа во всех моментах времени в равновесном состоянии.

Фармакокинетика

Проводили популяционный PK анализ апалутамида и его активного метаболита. После повторного дозирования один раз в сутки воздействие апалутамида ($C_{\max}$ и площадь под кривой концентрации [AUC]) увеличивалось пропорционально дозе в пределах диапазона доз от 30 до 480 мг. После введения 240 мг один раз в сутки равновесное состояние апалутамида достигалось через 4 недели, а средний коэффициент накопления был приблизительно в 5 раз выше, чем при однократном введении. В равновесном состоянии средние значения (CV%) $C_{\max}$ и AUC для апалутамида составляли 6 мкг/мл (28%) и 100 мкг/ч/мл (32%) соответственно. 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.

В равновесном состоянии средние значения (CV%) $C_{\max}$ и AUC для основного активного метаболита N-десметилапалутамида составляли 5,9 мкг/мл (18%) и 124 мкг/ч/мл (19%) соответственно. N-десметилапалутамид характеризуется плоским профилем зависимости концентрации от времени в равновесном состоянии со средним отношением пика к впадине, равным 1,27. Среднее значение (CV %) отношения AUC метаболит/исходное лекарственное средство для N-десметилапалутамида после введения повторной дозы составляло около 1,3 (21%). На основании системного воздействия, относительной активности и фармакокинетических свойств можно заключить, что N-десметилапалутамид, вероятно, способствовал клинической активности апалутамида.

Абсорбция

После перорального введения медианное время достижения пиковой концентрации в плазме ($t_{\max}$) составляло 2 часа (диапазон: от 1 до 5 часов). Средняя абсолютная биодоступность при пероральном введении составляет приблизительно 100%, что указывает на то, что апалутамид полностью всасывается после перорального введения.

Введение апалутамида здоровым пациентам в условиях натощак и с пищей с высоким содержанием жиров не приводило к клинически значимым изменениям $C_{\max}$ и AUC. Медианное время до достижения значения $t_{\max}$ увеличивалось приблизительно на 2

часа при приеме пищи (см. Фиг. 1) [см. Способ применения и дозы (2.1)].

Распределение

Средний кажущийся объем распределения в равновесном состоянии апалутамида составляет около 276 л. Объем распределения апалутамида больше, чем объем общей воды тела, что указывает на обширное внесосудистое распределение.

Апалутамид и N-десметилапалутамид на 96% и 95% соответственно связаны с белками плазмы и главным образом связываются с сывороточным альбумином вне зависимости от концентрации.

Экскреция

CL/F апалутамида составляет 1,3 л/ч после однократного введения дозы и увеличивается до 2,0 л/ч в равновесном состоянии после введения дозы один раз в сутки. Средний эффективный период полужизни для апалутамида у пациентов составляет около 3 дней в равновесном состоянии.

Метаболизм

После однократного перорального введения 240 мг ^{14}C -меченного апалутамида апалутамид, активный метаболит N-десметилапалутамид и неактивный метаболит карбоновой кислоты составляли большую часть ^{14}C -радиоактивности в плазме, что соответствует 45%, 44% и 3% соответственно от общей ^{14}C -AUC. Метаболизм является основным способом устранения апалутамида. Он метаболизируется главным образом CYP2C8 и CYP3A4 с образованием N-десметилапалутамида. Апалутамид и N-десметилапалутамид дополнительно метаболизируются карбоксилэстеразой с образованием неактивного метаболита карбоновой кислоты. Участие CYP2C8 и CYP3A4 в метаболизме апалутамида по оценкам составляет 58% и 13% после однократной дозы, но изменяется до 40% и 37% соответственно в равновесном состоянии.

Выведение

Апалутамид выводится преимущественно посредством мочи главным образом в форме метаболитов. После однократного перорального введения меченного радиоизотопом апалутамида 89% радиоактивности выводилось в течение не более 70 дней после введения дозы: 65% 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

Влияние почечной недостаточности, поражения печени, возраста, расы и других внешних факторов на фармакокинетику апалутамида обобщенно представлено на ФИГ. 6. Отсутствовали клинически значимые различия в фармакокинетики апалутамида и N-десметилапалутамида у пациентов с легкой (eGFR 60-89 мл/мин/1,73 м²) или умеренной почечной недостаточностью (eGFR 30-59 мл/мин/1,73 м²), легким (класс А по шкале Чайлда - Пью) или умеренным (класс В по шкале Чайлда - Пью) поражением печени, в возрасте от 18 до 94 лет или между различными расами. Потенциальное влияние тяжелой почечной недостаточности или почечной недостаточности терминальной стадии (eGFR $\leq$ 29

мл/мин/1,73 м²) не было установлено из-за недостаточного количества данных. Клинические и фармакокинетические данные для пациентов с тяжелым поражением печени отсутствуют (класс C по шкале Чайлда - Пью).

Пример 4. Лекарственные взаимодействия

Лекарственные взаимодействия

Влияние других лекарственных средств на апалутамид

1. Сильные ингибиторы CYP2C8

В исследовании межлекарственного взаимодействия $C_{\max}$ апалутамида уменьшалась на 21%, а AUC повышалась на 68% после совместного введения апалутамида в виде однократной дозы 240 мг с гемфиброзилом (сильный ингибитор CYP2C8). Моделирование показывает, что гемфиброзил может увеличивать $C_{\max}$ и AUC апалутамида в равновесном состоянии на 32% и 44% соответственно. В случае активных фрагментов (сумма несвязанного апалутамида плюс скорректированный на активность несвязанный активный метаболит) $C_{\max}$ и AUC в равновесном состоянии могут увеличиваться на 19% и 23% соответственно (см. ФИГ. 6).

2. Сильные ингибиторы CYP3A4

В исследовании межлекарственного взаимодействия $C_{\max}$ апалутамида уменьшалась на 22%, а AUC не изменялась после совместного введения апалутамида в виде однократной дозы 240 мг с итраконазолом (сильный ингибитор CYP3A4). Моделирование показывает, что кетоконазол (сильный ингибитор CYP3A4) может увеличивать $C_{\max}$ и AUC апалутамида в равновесном состоянии на 38% и 51% соответственно. В случае активных фрагментов $C_{\max}$ и AUC в равновесном состоянии могут увеличиваться на 23% и 28% соответственно (см. ФИГ. 6).

3. Индукторы CYP3A4/CYP2C8

Влияние индукторов CYP3A4 или CYP2C8 на фармакокинетику апалутамида не оценивали *in vivo*. Моделирование показывает, что рифампин (сильный индуктор CYP3A4 и умеренный индуктор CYP2C8) может уменьшать $C_{\max}$ и AUC апалутамида в равновесном состоянии на 25% и 34% соответственно. В случае активных фрагментов $C_{\max}$ и AUC в равновесном состоянии могут уменьшаться на 15% и 19% соответственно (см. ФИГ. 6).

4. Снижающие кислотность агенты

Апалутамид не является ионизируемым при соответствующем физиологическом значении pH, поэтому снижающие кислотность агенты (например, ингибитор протонного насоса, антагонист H₂-рецептора, антацид) не влияют на растворимость и биодоступность апалутамида.

5. Лекарственные средства, влияющие на транспортеры

В условиях *in vitro* апалутамид и его N-десметилловый метаболит являются субстратами для P-gp, но не BCRP, OATP1B1 и OATP1B3. Поскольку апалутамид полностью всасывается после перорального введения, P-gp не ограничивает всасывание апалутамида, и, следовательно, ожидается, что ингибирование или индуцирование P-gp не повлияет на биодоступность апалутамида.

Влияние апалутамида на другие лекарственные средства

Влияние апалутамида на фармакокинетику других лекарственных средств обобщенно представлено на ФИГ. 7.

1. Основные субстраты изоформ CYP

Исследования *in vitro* показали, что апалутамид и N-десметилапалутамид являются умеренными или сильными 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. В исследовании межлекарственного взаимодействия с использованием смесей препаратов совместное введение апалутамида 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). Апалутамид не вызывал клинически значимых изменений при воздействии на субстрат CYP2C8 (см. ФИГ. 7).

2. Субстраты P-gp, BCRP и OATP1B1

Клинически показано, что апалутамид является слабым индуктором P-gp и BCRP/OATP1B1. Исследование межлекарственного взаимодействия с использованием смесей препаратов показало, что совместное введение апалутамида с однократными пероральными дозами чувствительных субстратов транспортера приводило к снижению на 30% AUC фексофенадина (субстрат P-gp) и снижению на 41% AUC розувастатина (субстрат BCRP/OATP1B1), но не оказывало влияния на C_{max} (см. ФИГ. 7).

3. Субстраты УДФ-глюкуронозилтрансферазы (UGT)

Индукция CYP3A4 апалутамидом предполагает, что УДФ-глюкуронозилтрансфераза (UGT) также может быть индуцирована посредством активации ядерного прегнан-Х-рецептора (PXR). Одновременное введение апалутамида с лекарственными средствами, которые представляют собой субстраты UGT, может приводить к снижению воздействия этих лекарственных средств.

4. Субстраты OCT2, OAT1, OAT3 и MATE

На основании данных *in vitro* нельзя исключить того, что апалутамид и его N-десметиловый метаболит ингибируют транспортер 2 органических катионов (OCT2), транспортер 3 органических анионов (OAT3) и белки множественной лекарственной устойчивости и выведения токсинов (MATE). Наблюдали отсутствие ингибирования *in vitro* транспортера 1 органических анионов (OAT1). Моделирование показывает, что апалутамид не вызывает клинически значимых изменений в воздействии метформина (субстрат OCT2/MATE) и бензилпенициллина (субстрат OAT3) (см. ФИГ. 7).

Пример 5. Доклиническая токсикология

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 в исследовании на хромосомные

абберрации *in vitro*, в анализе на выявление микроядер *in vivo* у крыс или в анализе методом ДНК-комет *in vivo* у крыс.

Мужская репродуктивная функция скорее всего будет нарушена при лечении апалутамидом на основании результатов токсикологических исследований с повторным дозированием, которые согласовывались с фармакологической активностью апалутамида. В исследованиях токсичности повторных доз у самцов крыс (до 26 недель) и собак (до 39 недель) наблюдали атрофию, аспермию/гипоспермию, дегенеративные изменения и/или гиперплазию или гипертрофию в репродуктивной системе при ≥ 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 ≥ 25 мг/кг/сутки (приблизительно равной воздействию у человека на основании AUC) наблюдали уменьшение концентрации и подвижности сперматозоидов, частоты половых актов и коэффициента фертильности (при совокуплении с самками, не получавшими лечение), а также уменьшение веса вторичных половых желез и придатков яичек. Эффекты на самцов крыс были обратимыми через 8 недель с момента последнего введения апалутамида.

Пример 6. Состав апалутамида

Апалутамид/соответствующее плацебо первоначально получали в виде неводного раствора на основе липидов, которым наполняли прозрачные, мутные светло-желтые или желтые гелевые капсулы 18-го размера в дозировке 30 мг (гелевые капсулы ARN-509, 30 мг). Каждая гелевая капсула 30 мг апалутамида/соответствующего плацебо содержала следующие неактивные ингредиенты: витамин E d- α -токоферилполиэтиленгликоль сукцинат 1000 NF (витамин E TPGS), полиэтиленгликоль 400 NF/EP (ПЭГ 400), глицерол монокаприлокапрат EP (Capmul MCM), каприлокапроил макроглицериды NF/EP (Acconon MC8-2), желатин NF/EP (195 Acid Bloom), смесь 50 : 50 сорбит/глицерин USP/EP, очищенная вода USP/EP, триглицериды средней цепи NF/EP (фракционированное кокосовое масло) и лецитин, небеленый NF (Capsulec gel 60). Желатин 195 Acid Bloom NF/EP был получен из крупного рогатого скота и сертифицирован в соответствии с руководством FDA для отрасли - The Sourcing and Processing of Gelatin to Reduce the Potential Risk Posed by Bovine Spongiform Encephalopathy (BSE) in FDA-regulated Products for Human Use (September 1997). Капсулу плацебо подбирали так, чтобы она соответствовала по размеру, цвету и форме активному исследуемому лекарственному средству для поддержания слепого режима исследования.

Гелевые капсулы апалутамида/плацебо заменяли таблетками (присутствующий на рынке состав) из-за проблем со стабильностью капсулы и большого количества капсул, которые необходимо принимать пациентам (8 капсул по сравнению с 4 таблетками). Новые регистрируемые в исследовании пациенты получали таблетки, поэтому только участвующих на момент внесения поправки пациентов переводили с капсул на таблетки. Таблетка апалутамида содержала 60 мг апалутамида и следующие неактивные

ингредиенты: гидроксипропилметилцеллюлозы ацетата сукцинат (HPMC-AS), коллоидный безводный диоксид кремния, кроскармеллозу натрия, микрокристаллическую целлюлозу, силицированную микрокристаллическую целлюлозу и стеарат магния. Для пленочного покрытия использовали доступный в продаже порошок OPADRY для нанесения покрытия, который содержал поливиниловый спирт (частично гидролизированный), диоксид титана, полиэтиленгликоль, тальк и красители: желтый оксид железа и черный оксид железа (E172). Ответственность за его получение и поставку нес спонсор. Таблетку плацебо подбирали так, чтобы она соответствовала по размеру, цвету и форме активному исследуемому лекарственному средству для поддержания слепого режима исследования.

Пример 7. Окончательный вариант утвержденной FDA этикетки лекарственного препарата

14 февраля 2018 г. FDA утвердило следующую этикетку лекарственного препарата для ERLEADAtm (апалутамид), который представляет собой списочный препарат сравнения и референтный препарат для апалутамида.

ВЫДЕРЖКИ ИЗ ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Настоящие выдержки включают в себя не всю информацию, необходимую для безопасного и эффективного применения ERLEADA. См. полную инструкцию по применению ERLEADA.

Таблетки ERLEADATM (апалутамид) для перорального применения

Первичная регистрация в США - 2018 г.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И ПРИМЕНЕНИЕ

ERLEADA представляет собой ингибитор андрогенового рецептора, предназначенный для лечения пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы. (1)

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

ERLEADA 240 мг (четыре таблетки по 60 мг) принимают перорально один раз в сутки. Таблетки следует проглатывать целиком. ERLEADA можно принимать вне зависимости от приема пищи. (2.1)

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

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ И ДОЗИРОВКИ

Таблетки: 60 мг (3)

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Беременность (4, 8.1)

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

У 16% и 12% пациентов, получающих ERLEADA, возникали падения и переломы соответственно. Необходимо оценить риск переломов и падений у пациентов и назначить пациентам лечение препаратами, воздействующими на костную ткань, в соответствии с применимыми руководствами. (5.1)

У 0,2% 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. (5.2)

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

Наиболее распространенными нежелательными реакциями ($\geq 10\%$) являются усталость, гипертония, сыпь, диарея, тошнота, снижение веса, боль в суставах, падение, приливы, снижение аппетита, перелом и периферический отек. (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.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

- 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)

ПРИМЕНЕНИЕ В ОСОБЫХ ГРУППАХ НАСЕЛЕНИЯ

- Женщины и мужчины с репродуктивным потенциалом: Мужчинам, имеющим партнеров женского пола с репродуктивным потенциалом, рекомендуется применять эффективную контрацепцию. (8.3)

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТА и утвержденная FDA этикетка для пациента - см. раздел 17.

Проверено: 02.2018 г.

ПОЛНАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА. СОДЕРЖАНИЕ*

1 ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И ПРИМЕНЕНИЕ

2 СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

2.1 Рекомендованная доза

2.2 Корректировка дозы

3 ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ И ДОЗИРОВКИ

4 ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

5 ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

5.1 Падения и переломы

5.2 Судорожный приступ

6 НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

6.1 Практика клинических исследований

7 ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

7.1 Влияние других лекарственных средств на ERLEADA

7.2 Влияние ERLEADA на другие лекарственные средства

8 ПРИМЕНЕНИЕ В ОСОБЫХ ГРУППАХ НАСЕЛЕНИЯ

8.1 Беременность

8.2 Кормление грудью

8.3 Женщины и мужчины с репродуктивным 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 репродуктивной 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 И ПРИМЕНЕНИЕ

ERLEADA показан для лечения пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (NM-CRPC).

2 СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

2.1 Рекомендованная доза

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

Пациенты также должны одновременно получать аналог гонадотропин-рилизинг-гормона (GnRH) или 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 степени 1 или ниже или до исходного состояния, а затем 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

Беременность

ERLEADA может нанести вред плоду и потенциально привести к потере беременности [см. Применение в особых группах населения (8.1)].

5 ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

5.1 Падения и переломы

У пациентов, получающих ERLEADA, происходили падения и переломы. Оцените пациентов в отношении риска переломов и падения. 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) 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. Переломы происходили 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 проводили в исследовании SPARTAN.

5.2 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 противосудорожные 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, внезапно потеряв сознание, может причинить вред себе или другим.

В рандомизированном исследовании (SPARTAN) у двух пациентов (0,2%), получавших лечение ERLEADA, происходили судорожные приступы. Судорожные приступы возникали с 354-го по 475-й день после начала приема ERLEADA. У пациентов, получавших плацебо, судорожных приступов не происходило. Пациентов с судорожными приступами в анамнезе, предрасполагающими к судорожным приступам факторами или принимающих лекарственные средства, которые известны возможностью снижать порог судорожных приступов или вызывать припадки, исключали. Отсутствует клинический опыт повторного введения ERLEADA пациентам, у которых произошел судорожный приступ.

6 НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

Следующие вопросы более подробно представлены в других разделах этикетки:

Падения и переломы [см. *Предупреждения и меры предосторожности (5.1)*].

Судорожные приступы [см. *Предупреждения и меры предосторожности (5.2)*].

6.1 Практика клинических исследований

Поскольку клинические исследования проводят в широко варьирующихся условиях, частоты появления нежелательных реакций в клинических исследованиях одного

препарата нельзя непосредственно сравнивать с частотами в клинических исследованиях другого лекарственного средства, и они могут не отражать частоты, наблюдаемые на практике.

В рандомизированное (2 : 1) двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое клиническое исследование SPARTAN включали пациентов с неметастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (NM-CRPC). В данном исследовании пациенты получали либо ERLEADA в дозе 240 мг в сутки, либо плацебо. Все пациенты в исследовании SPARTAN дополнительно получали аналог гонадотропин-рилизинг-гормона (GnRH) или им выполняли двустороннюю орхиэктомию. Медианная продолжительность воздействия составляла 16,9 месяцев (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.

В целом 8 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, представлявшей собой остановку сердца (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 прекращению приема или уменьшению дозы ERLEADA; наиболее распространенными (> 1%) были сыпь, диарея, усталость, тошнота, рвота, гипертензия и гематурия. Серьезные нежелательные реакции возникали у 25% пациентов, получавших ERLEADA, и у 23% пациентов, получавших плацебо. Наиболее распространенными серьезными нежелательными реакциями (> 2%) были переломы (3%) в группе ERLEADA и задержка мочеиспускания (4%) в группе плацебо.

В таблице 1 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 2 представлены лабораторные аномалии, зафиксированные у $\geq 15\%$ пациентов и происходившие с большей частотой (> 5%) в группе ERLEADA по сравнению с группой плацебо.

Таблица 2. Нежелательные реакции в исследовании SPARTAN

	ERLEADA		Плацебо	
	N=803		N=398	
Системно-органный класс	Все	Степень	Все	Степень
Нежелательная реакция	степени,	3-4,	степени,	3-4,
	%	%	%	%
Общие расстройства и состояния в месте введения препарата				
Усталость ^{1,4}	39	1	28	0,3
Скелетномышечные расстройства и расстройства соединительной ткани				

Боль в суставах ⁴	16	0	8	0
Расстройства со стороны кожи и подкожной ткани				
Сыпь ²	24	5	6	0,3
Расстройства метаболизма и усваивания				
Сниженный аппетит ⁵	12	0,1	9	0
Периферический отек ⁶	11	0	9	0
Травмы, интоксикация и осложнения, связанные с выполнением процедуры				
Падение ⁴	16	2	9	0,8
Перелом ³	12	3	7	0,8
Исследования				
Снижение веса ⁴	16	1	6	0,3
Сосудистые расстройства				
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

Включает в себя утомляемость и астению

² Включает в себя 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 и сыпь везикулезную

³ Включает в себя 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

⁴ Для этих реакций отсутствует определение степени 4

⁵ Включает в себя нарушение аппетита, снижение аппетита, чувство быстрого насыщения и гипофагию

⁶ Включает в себя периферический отек, генерализованный отек, отек, отек половых органов, отек полового члена, периферическое опухание, отек мошонки, лимфедему, опухание и локализованный отек

Дополнительные клинически значимые нежелательные реакции, возникающие у 2% или более пациентов, получавших ERLEADA, включали в себя гипотиреоз (8,1% по сравнению с 2% в группе плацебо), зуд (6,2% по сравнению с 2% в группе плацебо), ишемическую болезнь сердца (3,7% по сравнению с 2% в группе плацебо) и сердечную недостаточность (2,2% 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 SPARTAN

	ERLEADA		Плацебо	
	N=803		N=398	
Лабораторная аномалия	Все степени	Степень 3-4	Все степени	Степень 3-4
	%	%	%	%

Гематология

Анемия	70	0,4	64	0,5
Лейкопения	47	0,3	29	0
Лимфопения	41	2	21	2
<u>Химический состав</u>				
Гиперхолестеринемия ¹	76	0,1	46	0
Гипергликемия ¹	70	2	59	1
Гипертриглицеридемия ¹	67	2	49	0,8
Гиперкалиемия	32	2	22	0,5

¹ Не отражает значения натошак

Сыпь

В исследовании SPARTAN сыпь, связанная с ERLEADA, чаще всего представляла собой макулезную или макулопапулезную сыпь. Нежелательные реакции в виде сыпи фиксировали у 24% пациентов, получавших ERLEADA, и у 6% пациентов, получавших плацебо. Сыпи степени 3 (обозначенные как покрывающие > 30% площади поверхности тела [BSA]) фиксировали при лечении ERLEADA (5%) и плацебо (0,3%).

Медианное значение появления сыпи составляло 82 дня после начала лечения ERLEADA. Сыпь исчезала у 81% пациентов в течение медианного периода 60 дней (диапазон: от 2 до 709 дней) от появления сыпи. Четыре процента (4%) пациентов, получавших ERLEADA, принимали системные кортикостероиды для лечения сыпи. У приблизительно половины пациентов, которые возобновили прием ERLEADA, сыпь возникала снова.

Гипотиреоз

Гипотиреоз фиксировали 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 - 113-й день. Отсутствовали нежелательные реакции степени 3 или 4. У 7% пациентов, получавших ERLEADA, начинали заместительную терапию гормонами щитовидной железы. При наличии клинических показаний следует начать или скорректировать дозу заместительной терапии гормонами щитовидной железы [см. *Лекарственные взаимодействия (7.2)*].

7 ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

7.1 Влияние других лекарственных средств на ERLEADA

Сильные ингибиторы CYP2C8 или CYP3A4

Предполагается, что совместное введение сильного ингибитора CYP2C8 или CYP3A4 повышает равновесное воздействие активных фрагментов (сумма несвязанного апалутамида плюс скорректированный на активность несвязанный N-десметилапалутамид). Не нужно выполнять первоначальную корректировку дозы, однако дозу ERLEADA следует уменьшить на основании переносимости [см. *Доза и способ введения (2.2)*]. Предполагается, что слабые или умеренные ингибиторы CYP2C8 или

СYP3A4 не влияют на воздействие апалутамида.

7.2 Влияние ERLEADA на другие лекарственные средства

Субстраты СYP3A4, СYP2C9, СYP2C19 и UGT

ERLEADA представляет собой сильный индуктор СYP3A4 и СYP2C19, а также слабый индуктор СYP2C9 у людей. Одновременное применение ERLEADA с лекарственными средствами, которые преимущественно метаболизируются СYP3A4, СYP2C19 или СYP2C9, 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-глюкуронозилтрансферазы (UGT), может привести к снижению воздействия. Соблюдайте осторожность, если субстраты UGT 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 Р-гликопротеина (P-gp), белка резистентности к раку молочной железы (BCRP) и транспортирующего органические анионы полипептида 1B1 (OATP1B1). В равновесном 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 привести к снижению воздействия этих лекарственных средств. Соблюдайте осторожность, если субстраты P-gp, BCRP или OATP1B1 необходимо принимать совместно с ERLEADA, и выполните оценку снижения активности в случае продолжения приема лекарственного средства [см. *Клиническая фармакология (12.3)*].

8 ПРИМЕНЕНИЕ В ОСОБЫХ ГРУППАХ НАСЕЛЕНИЯ

8.1 Беременность

Сводка рисков

ERLEADA противопоказан к применению у беременных женщин, поскольку препарат может нанести вред плоду и потенциально привести к потере беременности. ERLEADA не показан для применения у женщин, поэтому исследований эмбриофетальной токсичности апалутамида у животных не проводили. Отсутствуют данные о применении ERLEADA у беременных женщин. На основании механизма действия ERLEADA может нанести вред плоду при введении во время беременности.

8.2 Кормление грудью

Сводка рисков

ERLEADA не показан к применению у женщин. 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 репродуктивным 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 результатов исследований на животных можно сделать вывод, что ERLEADA может приводить к бесплодию у мужчин с репродуктивным потенциалом *[см. Доклиническая токсикология (13.1)]*.

8.4 Применение в педиатрии

Безопасность и эффективность применения ERLEADA у педиатрических пациентов не установлена.

8.5 Применение в гериатрии

Из 803 пациентов, которые принимали ERLEADA в исследовании SPARTAN, возраст 87% пациентов составлял 65 лет и старше, а возраст 49% пациентов составлял 75 лет и старше. Нежелательные реакции степени 3-4 возникали у 46% (323/697) пациентов в возрасте 65 лет или старше и у 51% (197/391) пациентов в возрасте 75 лет и старше, получавших ERLEADA, по сравнению с 35% (124/355) пациентов в возрасте 65 лет или старше и 37% (70/187) пациентов в возрасте 75 лет или старше, получавших плацебо. Не было отмечено никаких общих различий в эффективности между такими пациентами и более молодыми пациентами.

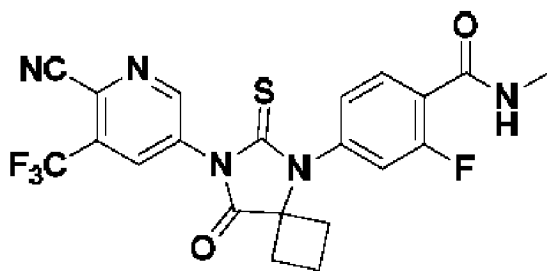
10 ПЕРЕДОЗИРОВКА

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-диазаспиро[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-десметилапалутамидом, является менее сильным ингибитором AR и демонстрирует одну треть активности апалутамида в транскрипционном анализе по гену-репортеру *in vitro*. Введение апалутамида приводило к уменьшению пролиферации опухолевых клеток и увеличению апоптоза, вызывая уменьшение 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 90% верхний ДИ: 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 увеличивались 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 рекомендуемой дозы равновесное

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 равновесном 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 самоактивации, вероятно, достигал максимального значения при рекомендованной дозе, поскольку воздействие апалутамида в диапазоне доз от 30 до 480 мг является пропорциональным дозе.

$C_{\max}$ основного активного метаболита N-десметилапалутамида составляла 5,9 мкг/мл (1,0), а AUC составляла 124 мкг/ч/мл (23) в равновесном состоянии после рекомендованной дозы. N-десметилапалутамид характеризовался плоским профилем зависимости концентрации от времени в равновесном состоянии со средним отношением пика к впадине, равным 1,27. Среднее отношение AUC метаболита/исходного лекарственного средства 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.

Абсорбция

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 пациентам 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 равновесном состоянии апалутамида составлял приблизительно 276 л.

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

Экскреция

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

Метаболизм

Метаболизм является основным способом устранения 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 изменяется до 40% и 37% соответственно в равновесном состоянии.

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

Никаких клинически значимых различий в фармакокинетике апалутамида или N-десметилапалутамида не наблюдали на основании возраста (18-94 лет), расы (негроиды, азиаты (не японцы), японцы), легкой или умеренной (eGFR 30-89 мл/мин/1,73 м², рассчитанная по уравнению исследования «Модификация диеты при заболевании почек» [MDRD]) почечной недостаточности или легкого (класс А по шкале Чайлда - Пью) или умеренного (класс В по шкале Чайлда - Пью) нарушения функции печени.

Неизвестно влияние тяжелой почечной недостаточности или почечной недостаточности терминальной стадии (eGFR ≤ 29 мл/мин/1,73 м², MDRD) или тяжелого нарушения функции печени (класс С по шкале Чайлда - Пью) на фармакокинетику апалутамида.

Лекарственные взаимодействия

Влияние других лекарственных средств на ERLEADA

Сильные 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 (сильный ингибитор CYP2C8). Предполагается, что гемфиброзил увеличивает C_{max} апалутамида в равновесном состоянии на 32%, а AUC на 44%. В случае активных фрагментов (сумма несвязанного апалутамида плюс скорректированный на активность несвязанный N-десметилапалутамид) предполагаемая C_{max} в равновесном 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 (сильный ингибитор CYP3A4) увеличивает AUC одной дозы апалутамида на 24%, но не влияет на C_{max}. Предполагается, что кетоконазол увеличивает C_{max} апалутамида в равновесном состоянии на 38%, а AUC на 51%. В отношении активных фрагментов предполагаемая C_{max} в равновесном состоянии увеличилась на 23%, а AUC на 28%.

Индукторы CYP3A4/CYP2C8

Предполагается, что рифампицин (сильный индуктор CYP3A4 и умеренный индуктор CYP2C8) снижает $C_{\max}$ апалутамида в равновесном состоянии на 25%, а AUC на 34%. В отношении активных фрагментов предполагаемая $C_{\max}$ в равновесном 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_2 -рецептора, антацид) не влияют на растворимость и биодоступность апалутамида.

Лекарственные средства, влияющие на транспортеры

В условиях *in vitro* апалутамид и N-десметилапалутамид являются субстратами для P-gr, но не BCRP, OATP1B1 и OATP1B3. Поскольку апалутамид полностью всасывается после перорального введения, P-gr не ограничивает всасывание апалутамида, и, следовательно, ожидается, что ингибирование или индуцирование P-gr не повлияет на биодоступность апалутамида.

Влияние ERLEADA на другие лекарственные средства

Субстраты CYP

Исследования *in vitro* показали, что апалутамид и N-десметилапалутамид являются умеренными или сильными 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-gr, BCRP и OATP1B1

Совместное введение ERLEADA вместе с однократными пероральными дозами субстратов транспортера приводило к снижению на 30% AUC фексофенадина (субстрат P-gr) и снижению на 41% AUC 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 MATE

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 (MATE), и не ингибируют транспортер 1 органических катионов. Предполагается, что апалутамид не приводит к клинически значимым изменениям при воздействии на субстрат ОАТ3.

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 аберрации *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 ≥ 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 ≥ 25 мг/кг/сутки (что составляет приблизительно 80% 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 раз больше, чем воздействие у человека на основании AUC) наблюдали снижение числа живых плодов из-за повышенной частоты выкидышей до и/или после имплантации. Эффекты на самцов крыс были обратимыми через 8 недель с момента последнего введения апалутамида.

14 КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование SPARTAN (NCT01946204) представляло собой двойное слепое рандомизированное (2 : 1) плацебо-контролируемое клиническое исследование, в котором рандомизировали 1207 пациентов с NM-CRPC (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 дополнительно получали аналог гонадотропин-рилизинг-гормона (GnRH) или им выполняли двустороннюю орхиэктомию. Пациентов стратифицировали по времени удвоения простатспецифического антигена (ПСА) (PSADT), применению защищающих костную ткань агентов и наличию локально-регионарного заболевания. Пациенты должны были иметь PSADT ≤ 10 месяцев и неметастатическое заболевание, подтвержденное посредством независимой центральной оценки в слепом режиме (BICR). Результаты анализа ПСА засекречивали и не использовали для отмены 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. У большинства пациентов количество баллов по шкале Глиссона составляло 7 или выше (78%). Пятнадцать процентов (15%) пациентов при регистрации в исследовании имели тазовые лимфатические узлы < 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, и N=314 для ERLEADA), большая доля (80%) пациентов, лечившихся плацебо, получила 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 кости или мягких тканей, или увеличение лимфатических узлов выше бифуркации подвздошной артерии, или до смерти по любой причине, в зависимости от того, что происходило раньше. Дополнительные показатели эффективности представляли собой время до появления метастазов (TTM), выживаемость без прогрессирования (PFS), которая также включает в себя 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 (≤ 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 итогового анализа MFS (24% от требуемого числа явлений). Результаты оценки эффективности по таким показателям, как MFS, TTM и PFS, в исследовании SPARTAN приведены на Фиг. 8 и в таблице 3.

Таблица 3. Результаты оценки эффективности на основании BICR (SPARTAN)

Конечная точка	Кол-во явлений (%)		Медианное значение [месяцы (ДИ 95%)]		HR (ДИ 95%) Значение p (логранговый критерий) ¹
	ERLEADA (N=806)	Плацебо (N=401)	ERLEADA	Плацебо	
Выживаемость без метастазов	184 (23%)	194 (48%)	40,51 (Н/О, Н/О)	16,20 (14,59, 18,40)	0,28 (0,23, 0,35) < 0,0001
Время до появления метастазов	175 (22%)	191 (48%)	40,51 (Н/О, Н/О)	16,59 (14,59, 18,46)	0,27 (0,22, 0,34) < 0,0001
Выживаемость без прогрессирования	200 (25%)	204 (51%)	40,51 (Н/О, Н/О)	14,72 (14,49, 18,37)	0,29 (0,24, 0,36) < 0,0001

¹ Все анализы стратифицированы по времени удвоения ПСА, 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 кратковременное нахождение при температуре в диапазоне от 15°C до 30 °C (от 59 °F до 86 °F) [см. Контролируемая согласно Фармакопее США (USP) комнатная температура].

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

17 ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТА

Пациенту рекомендуется ознакомиться с утвержденным FDA листком-вкладышем (Информация для пациента).

Падения и переломы

Сообщите пациентам, что прием ERLEADA связан с повышением частоты падений и переломов [см. Предупреждения и меры предосторожности (5.1)].

Судорожные приступы

Сообщите пациенту, что прием ERLEADA связан с повышенным риском

судорожного приступа. Обсудите условия, которые могут предрасполагать к развитию судорожных приступов, и лекарственные средства, которые могут уменьшать порог судорожных приступов. Расскажите пациенту о риске, связанном с участием в любой деятельности, при которой пациент, внезапно потеряв сознание, может причинить серьезный вред себе и другим людям. Сообщите пациентам, что им необходимо немедленно обратиться к своему лечащему врачу в случае развития судорожного приступа [см. «Предупреждения и меры предосторожности» (5.2)].

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)].

Способ применения и дозы

Сообщите пациентам, получающим сопутствующую терапию аналогом гонадотропин-рилизинг-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. *Способ введения и дозы* (2.1)].

Эмбриофетотоксичность

Сообщите пациентам, что ERLEADA может нанести вред развивающемуся плоду. Рекомендуйте пациентам, имеющим сексуальные отношения с партнершами 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. *Применение в особых группах населения* (8.1, 8.3)].

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

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТА**ERLEADA™ (er lee'dah)****(апалутамид)****Таблетки****Что представляет собой ERLEADA?**

ERLEADA представляет собой рецептурный лекарственный препарат, используемый для лечения рака предстательной железы, который не распространился на другие части тела и перестал реагировать на медикаментозное или хирургическое лечение, снижающее уровень тестостерона.

Эффективность или безопасность ERLEADA для детей неизвестна.

Не принимайте ERLEADA, если Вы:

- беременны или можете забеременеть. ERLEADA может нанести вред еще не родившемуся ребенку.
- являетесь женщиной. ERLEADA не показан к применению у женщин.

Прежде чем принимать ERLEADA, сообщите своему лечащему врачу обо всех своих заболеваниях, в том числе:

- предшествующих судорожных приступах, травме головного мозга, инсульте или опухолях головного мозга;
- наличии партнерши, которая беременна или может забеременеть. Сексуально-активные мужчины с беременной партнершей обязательно должны использовать презерватив в ходе лечения и в течение 3 месяцев после лечения с применением ERLEADA. Если ваша сексуальная партнерша может забеременеть, то во время и в течение 3 месяцев после лечения необходимо использовать эффективные противозачаточные средства (контрацепцию). Любые вопросы относительно контрацепции можно обсудить с лечащим врачом.

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 с многими другими препаратами.

Вы не должны начинать или прекращать прием любых лекарственных препаратов без обсуждения с врачом, выписавшим ERLEADA.

Изучайте препараты, которые принимаете. Имейте при себе их список, чтобы показать

лечащему врачу и фармацевту при получении нового препарата.

Как принимать ERLEADA?

- Принимайте ERLEADA в строгом соответствии с указаниями лечащего врача.
- Принимайте назначенную дозу ERLEADA 1 раз в сутки, в одно и то же время дня.
- ERLEADA можно принимать вне зависимости от приема пищи.
- Проглатывайте таблетки ERLEADA целиком.
- При необходимости лечащий врач может изменить дозу.
- Не прекращайте прием назначенной дозы ERLEADA без предварительного обсуждения с лечащим врачом.
- 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.
- Во время лечения препаратом ERLEADA вам необходимо начать или продолжать терапию аналогом гонадотропин-рилизинг-гормона (GnRH), если вам не выполняли 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.
- Ваш лечащий врач может провести анализ крови для выявления возможных побочных эффектов.

Каковы возможные побочные эффекты ERLEADA?

ERLEADA может приводить к серьезным побочным эффектам, включая:

- **Падения и переломы.** 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. Падения не были вызваны потерей сознания (обмороком) или судорожными приступами. Ваш лечащий врач должен следить за рисками падений и переломов во время лечения ERLEADA.
- **Судорожный приступ.** Если вы принимаете ERLEADA, вы можете столкнуться с опасностью возникновения судорожных приступов. Вы должны избегать действий, при которых вы можете нанести серьезный вред себе или другим, внезапно потеряв сознание. Сообщите своему лечащему врачу, если у вас произошел обморок или судорожный приступ. Ваш лечащий врач должен отменить ERLEADA, если у вас случился судорожный приступ во время лечения.

Самые частотные побочные эффекты ERLEADA включают в себя:

- ощущение сильной усталости
- повышенное давление
- сыпь
- диарея
- тошнота
- сниженный аппетит
- снижение веса
- боль в суставах
- падение
- приливы
- травма кости (перелом)
- опухание рук, лодыжек или ступней

Препарат ERLEADA может вызывать нарушение репродуктивной функции у мужчин, что может повлиять на способность зачать ребенка. Любые вопросы относительно репродуктивной функции можно обсудить с лечащим врачом. **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.

Это не все возможные побочные эффекты ERLEADA.

Обращайтесь к лечащему врачу за консультациями по побочным эффектам. О появлении побочных эффектов можно сообщить в FDA по тел. 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 применяйте ERLEADA для лечения состояния, для которого он не был назначен. Не давайте ERLEADA другим людям, даже если у них наблюдаются такие же симптомы. 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

© 2018 Janssen Pharmaceutical Companies

Для получения более подробной информации обратитесь в компанию Janssen Products, LP по тел. 1-800-526-7736 (1-800-JANSSEN) или посетите веб-сайт www.erleada.com.

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

Выпущено: февраль 2018 г.

Описанные в настоящем документе примеры и варианты осуществления приведены только с целью 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 нематастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы, включающий введение разрешенного лекарственного препарата, содержащего антиандроген, человеку мужского пола с нематастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы в количестве, которое указано на этикетке лекарственного препарата для указанного лекарственного препарата.

2. Способ по п. 1, в котором нематастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы представляет собой нематастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы с высокой степенью риска.

3. Способ по п. 2, в котором у человека мужского пола имеется указанный нематастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы и время удвоения простатспецифического антигена (PSADT) составляет 10 месяцев или менее.

4. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором человек мужского пола, имеющий указанный нематастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы, получал по меньшей мере одну предшествующую терапию для лечения рака.

5. Способ по п. 4, в котором предшествующая терапия для лечения рака представляет собой бикалутамин или флутамид.

6. Способ по любому из пп. 1-3, в котором человек мужского пола, имеющий указанный нематастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы, ранее не получал никакого лечения.

7. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором человек мужского пола, имеющий указанный нематастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы, представляет собой взрослого человека.

8. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором введение антиандрогена обеспечивает увеличение выживаемости без метастазов у человека мужского пола.

9. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором введение антиандрогена обеспечивает улучшенную противоопухолевую активность, измеренную по времени до появления метастазов (TTM), выживаемости без прогрессирования (PFS), времени до прогрессирования симптомов, общей выживаемости (OS) или времени до начала цитотоксической химиотерапии.

10. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором введение антиандрогена приводит к нежелательному явлению не выше степени 3.

11. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором антиандроген представляет собой антиандроген второго поколения.

12. Способ по п. 11, в котором антиандроген представляет собой апалутамид, даролутамид или энзалутамид.

13. Способ по п. 12, в котором антиандроген представляет собой энзалутамид.

14. Способ по п. 12, в котором антиандроген представляет собой апалутамид.

15. Способ по п. 13, в котором энзалутамид вводят ежедневно.
16. Способ по п. 14, в котором апалутамид вводят ежедневно.
17. Способ по п. 14, в котором апалутамид вводят перорально в режиме непрерывного ежедневного введения дозы.
18. Способ по п. 14, в котором апалутамид вводят перорально в дозе около 240 мг в сутки.
19. Способ по п. 14, в котором апалутамид вводят перорально в дозе около 60 мг четыре раза в сутки.
20. Способ по п. 14, в котором апалутамид представляет собой твердую дозированную форму.
21. Способ по п. 20, в котором апалутамид составлен в виде таблетки.
22. Способ по п. 14, в котором количество вводимого апалутамида уменьшают при совместном введении с одним или более из:
 - (a) ингибитора CYP2C8, предпочтительно гемифиброзила или клопидогреля; или
 - (b) ингибитора CYP3A4, предпочтительно кетоконазола или ритонавира.
23. Способ по п. 14, в котором апалутамид не вводят совместно с:
 - (a) лекарственными средствами, главным образом метаболизируемыми CYP3A4, предпочтительно дарунавиром, фелодипином, мидазоламом или симвастатином;
 - (b) лекарственными средствами, главным образом метаболизируемыми CYP2C19, предпочтительно диазепамом или омепразолом;
 - (c) лекарственными средствами, главным образом метаболизируемыми CYP2C9, предпочтительно варфарином или фенитоином; или
 - (d) лекарственными средствами, которые являются субстратами УДФ-глюкуронозилтрансферазы (UGT), предпочтительно левотироксином или вальпроевой кислотой.
24. Способ по п. 14, в котором апалутамид не вводят совместно с:
 - (a) лекарственными средствами, которые являются субстратами Р-гликопротеина (P-gp), предпочтительно фексофенадином, колхицином, дабигатрана этексилатом или дигоксином; или
 - (b) субстратами белка резистентности к раку молочной железы (BCRP) / транспортирующего органические анионы полипептида 1B1 (OATP1B1), предпочтительно лапатинибом, метотрексатом, розувастатином или репаглинидом.
25. Способ продажи разрешенного лекарственного препарата, содержащего апалутамид, причем указанный способ включает продажу такого лекарственного препарата, при этом этикетка лекарственного препарата для списочного препарата сравнения для такого лекарственного препарата включает в себя инструкции по лечению метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы.
26. Способ по п. 25, в котором лекарственный препарат представляет собой лекарственный препарат с сокращенной заявкой на регистрацию (ANDA), лекарственный препарат с дополнительной заявкой на регистрацию или лекарственный препарат

505(b)(2).

27. Способ выставления на продажу разрешенного лекарственного препарата, содержащего апалутамид, причем указанный способ включает выставление на продажу такого лекарственного препарата, при этом этикетка лекарственного препарата для списочного препарата сравнения для такого лекарственного препарата включает в себя инструкции по лечению нематастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы.

28. Способ по п. 27, в котором лекарственный препарат представляет собой лекарственный препарат с ANDA, лекарственный препарат с дополнительной заявкой на регистрацию или лекарственный препарат 505(b)(2).

29. Способ продажи разрешенного лекарственного препарата, содержащего апалутамид, причем указанный способ включает продажу такого лекарственного препарата, при этом этикетка лекарственного препарата для списочного препарата сравнения для такого лекарственного препарата содержит данные о выживаемости без метастазов.

30. Способ по п. 29, в котором данные о выживаемости без метастазов для апалутамида в комбинации с андроген-депривационной терапией имеют медианное значение около 40,5 месяца.

31. Способ выставления на продажу разрешенного лекарственного препарата, содержащего апалутамид, причем указанный способ включает выставление на продажу такого лекарственного препарата, при этом этикетка лекарственного препарата для списочного препарата сравнения для такого лекарственного препарата содержит данные о выживаемости без метастазов.

32. Способ по п. 31, в котором данные о выживаемости без метастазов для апалутамида в комбинации с андроген-депривационной терапией имеют медианное значение около 40,5 месяца

33. Способ улучшения выживаемости без метастазов у человека мужского пола с нематастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы, причем указанный способ включает введение указанному человеку мужского пола разрешенного лекарственного препарата, содержащего апалутамид, в комбинации с андроген-депривационной терапией.

34. Способ по п. 33, в котором медианная выживаемость без метастазов составляет около 40,5 месяца.

35. Способ по п. 33 или 34, в котором разрешенный лекарственный препарат представляет собой лекарственный препарат с ANDA или лекарственный препарат с дополнительной заявкой на регистрацию.

36. Способ улучшения выживаемости без метастазов у человека мужского пола с нематастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы, причем указанный способ включает обеспечение указанного человека мужского пола разрешенным лекарственным препаратом, содержащим апалутамид, в комбинации с

андроген-депривационной терапией.

37. Способ по п. 36, в котором медианная выживаемость без метастазов составляет около 40,5 месяца.

38. Способ по п. 36 или 37, в котором разрешенный лекарственный препарат представляет собой лекарственный препарат с ANDA или лекарственный препарат с дополнительной заявкой на регистрацию.

39. Способ по любому из пп. 36-38, в котором этикетка лекарственного препарата для списочного препарата сравнения для такого лекарственного препарата включает в себя инструкции по лечению неметастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы.

40. Разрешенный лекарственный препарат с по меньшей мере одним разрешенным показанием, причем указанный разрешенный лекарственный препарат содержит апалутамид.

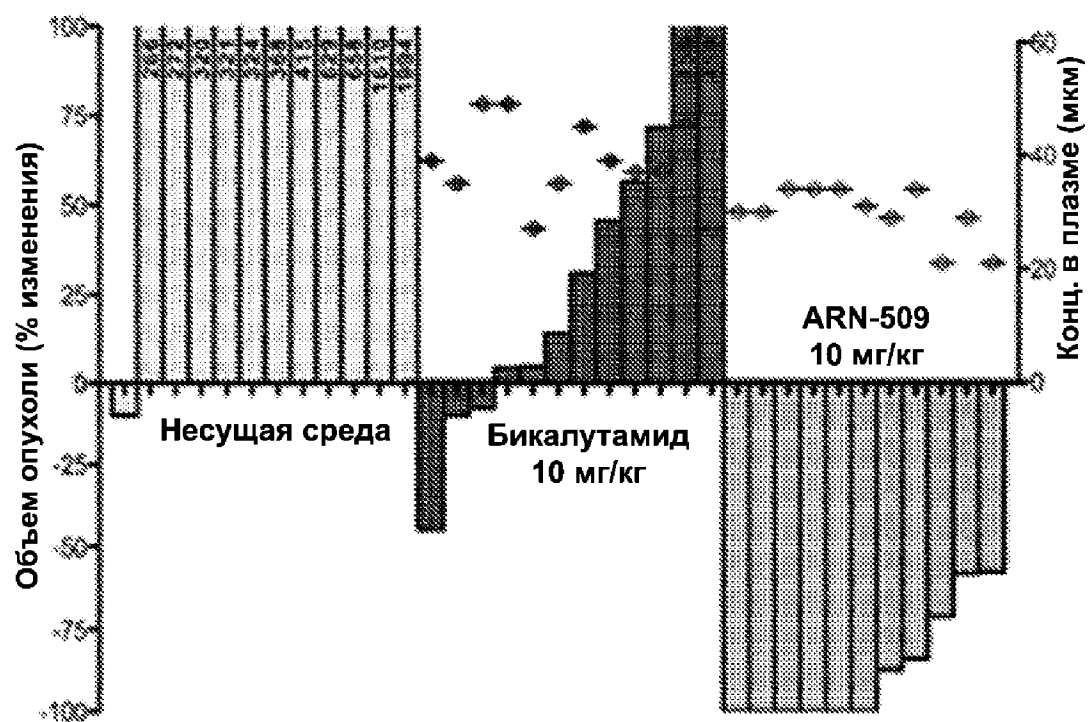
41. Разрешенный лекарственный препарат по п. 40, причем разрешенный лекарственный препарат представляет собой лекарственный препарат с заявкой на регистрацию (NDA), лекарственный препарат с ANDA, лекарственный препарат с дополнительной заявкой на регистрацию или лекарственный препарат 505(b)(2).

42. Разрешенный лекарственный препарат по п. 40, в котором списочный препарат сравнения для разрешенного лекарственного препарата включает в себя этикетку лекарственного препарата.

43. Разрешенный лекарственный препарат по п. 42, в котором этикетка лекарственного препарата содержит данные о выживаемости без метастазов.

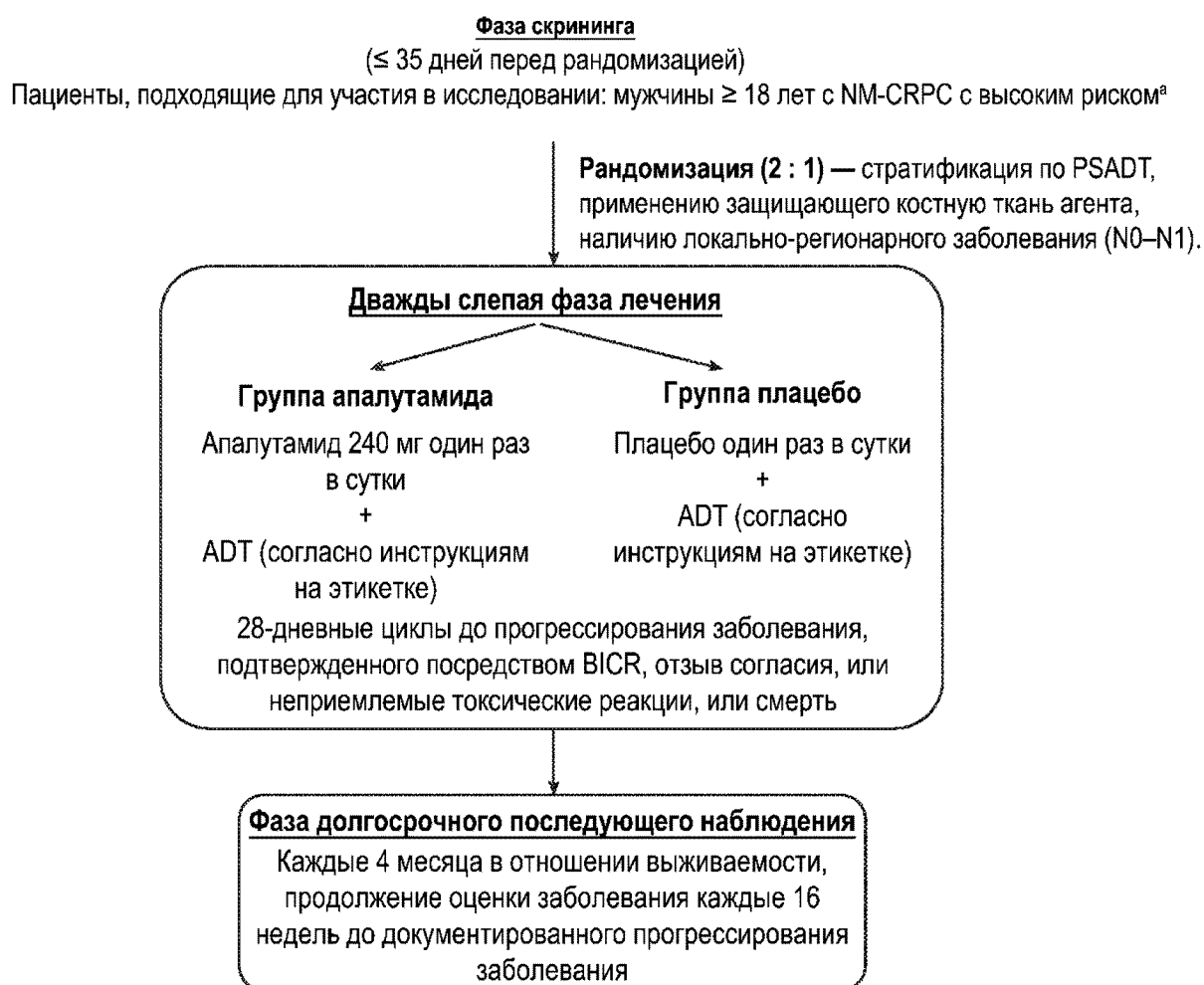
44. Разрешенный лекарственный препарат по п. 43, в котором данные о выживаемости без метастазов для апалутамида в комбинации с андроген-депривационной терапией имеют медианное значение около 40,5 месяца.

По доверенности

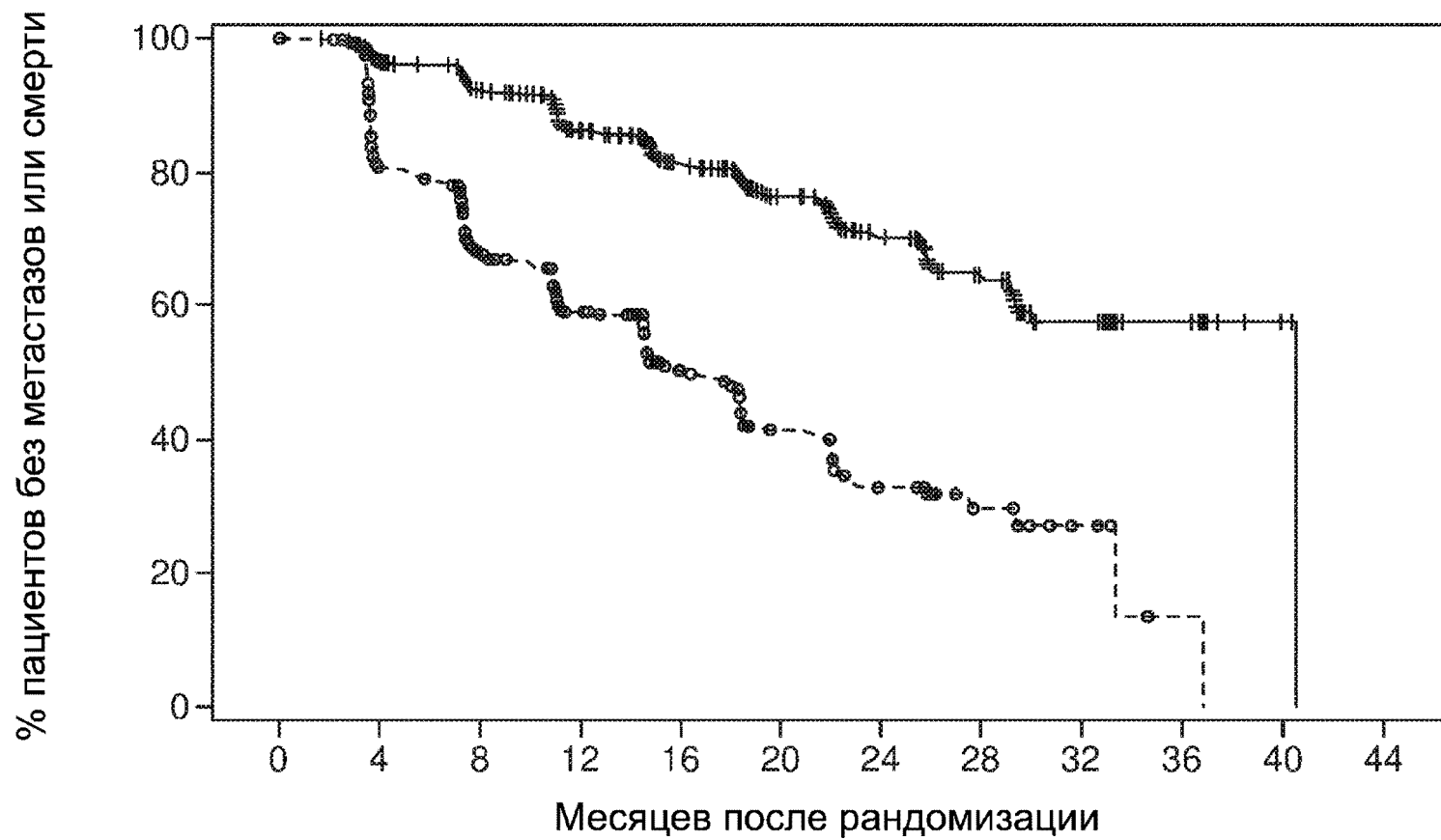


ФИГ. 1

ФИГ. 2



3/7

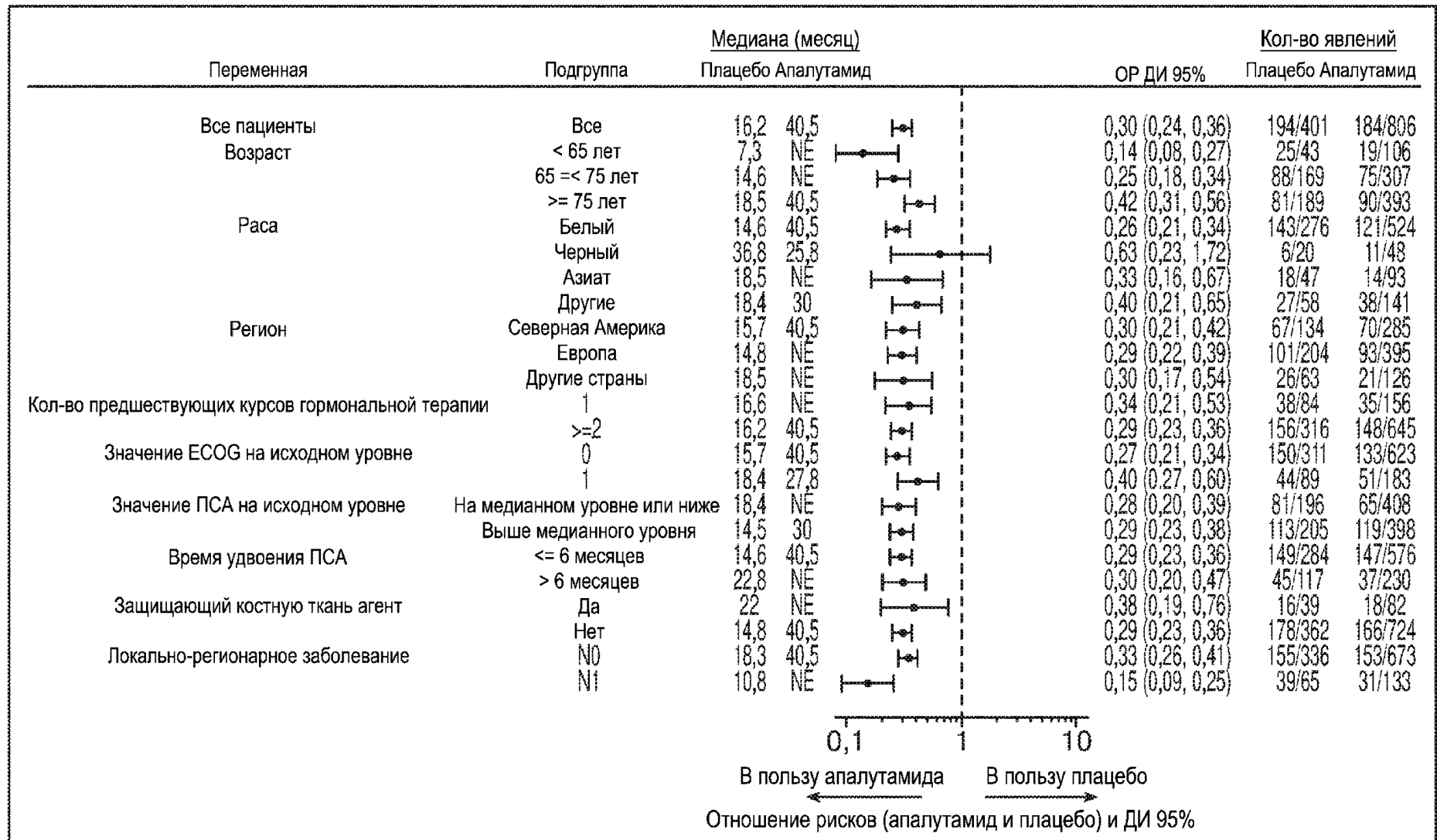


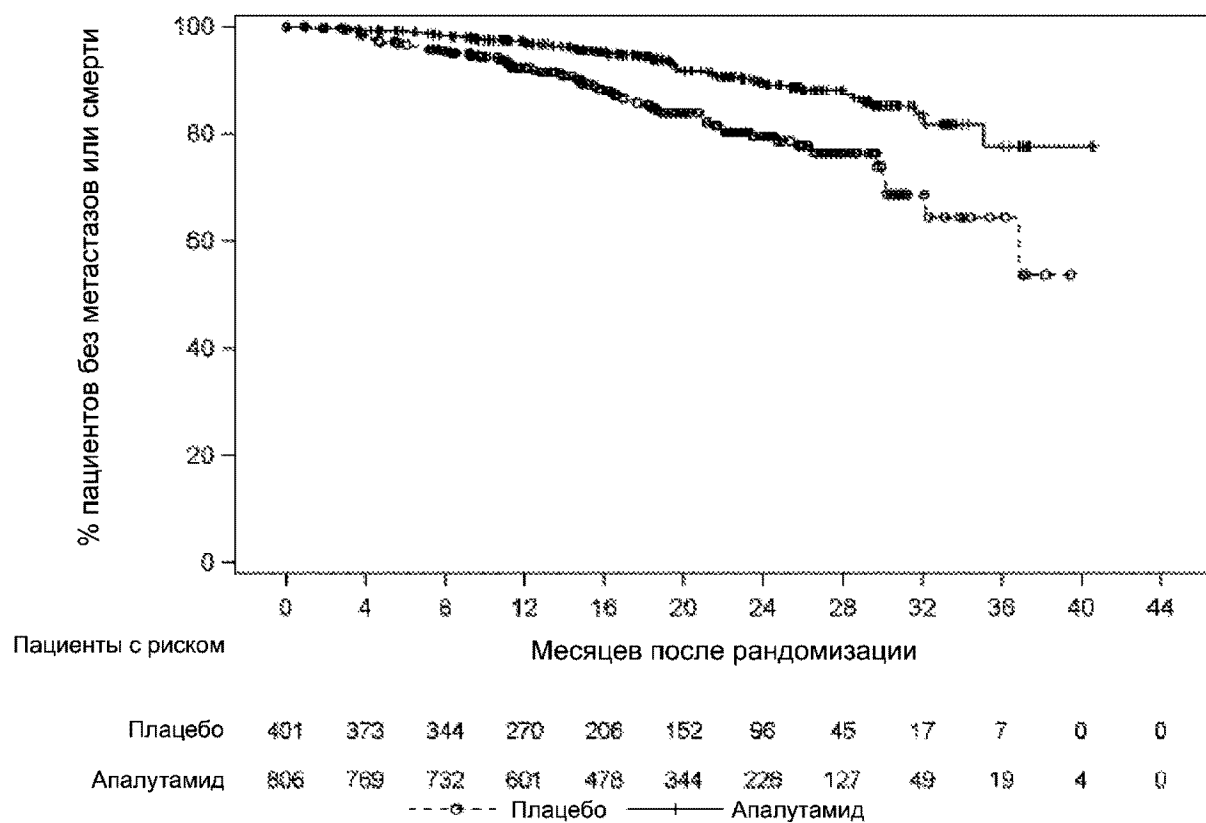
Пациенты с риском

Группа	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Плацебо	401	291	220	153	91	58	34	13	5	1	0	0
Апалутамид	806	713	652	514	398	282	180	96	36	16	3	0

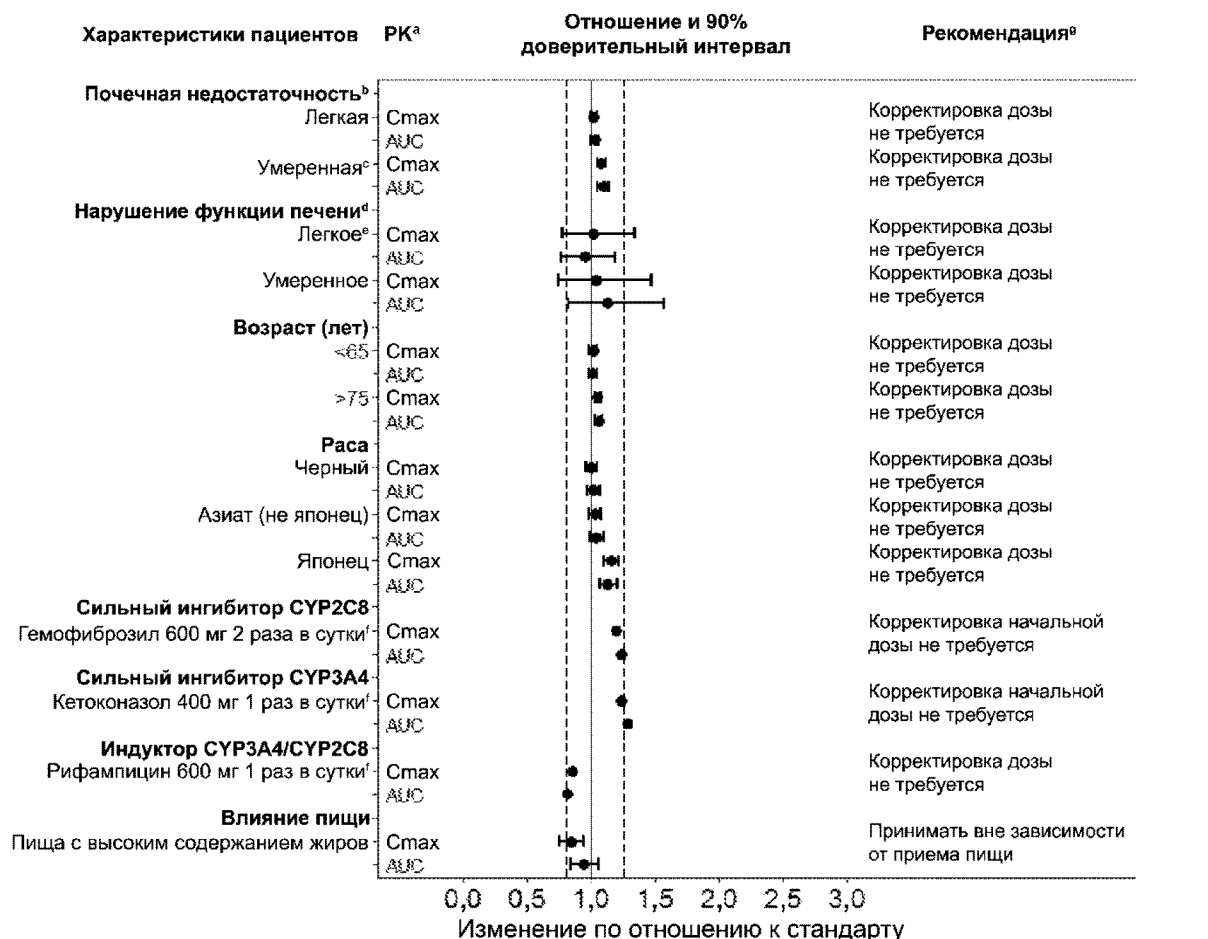
---o--- Плацебо —+— Апалутамид

ФИГ. 4





ФИГ. 5



^а Фармакокинетические (РК) параметры (C_{max} и AUC) относятся к апалутамиду, за исключением исследований лекарственного взаимодействия, которые относятся к активным фрагментам (т. е. несвязанный апалутамид + скорректированный на активность несвязанный N-десметилапалутамид)

^б Степень почечной недостаточности определяли на основании eGFR, используя уравнение исследования «Модификация диеты при заболевании почек» (MDRD); норма (≥ 90 мл/мин/1,73 м²), легкая (60–89 мл/мин/1,73 м²), умеренная (30–59 мл/мин/1,73 м²)

^с Данные включали 2 пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (≤ 29 мл/мин/1,73 м²)

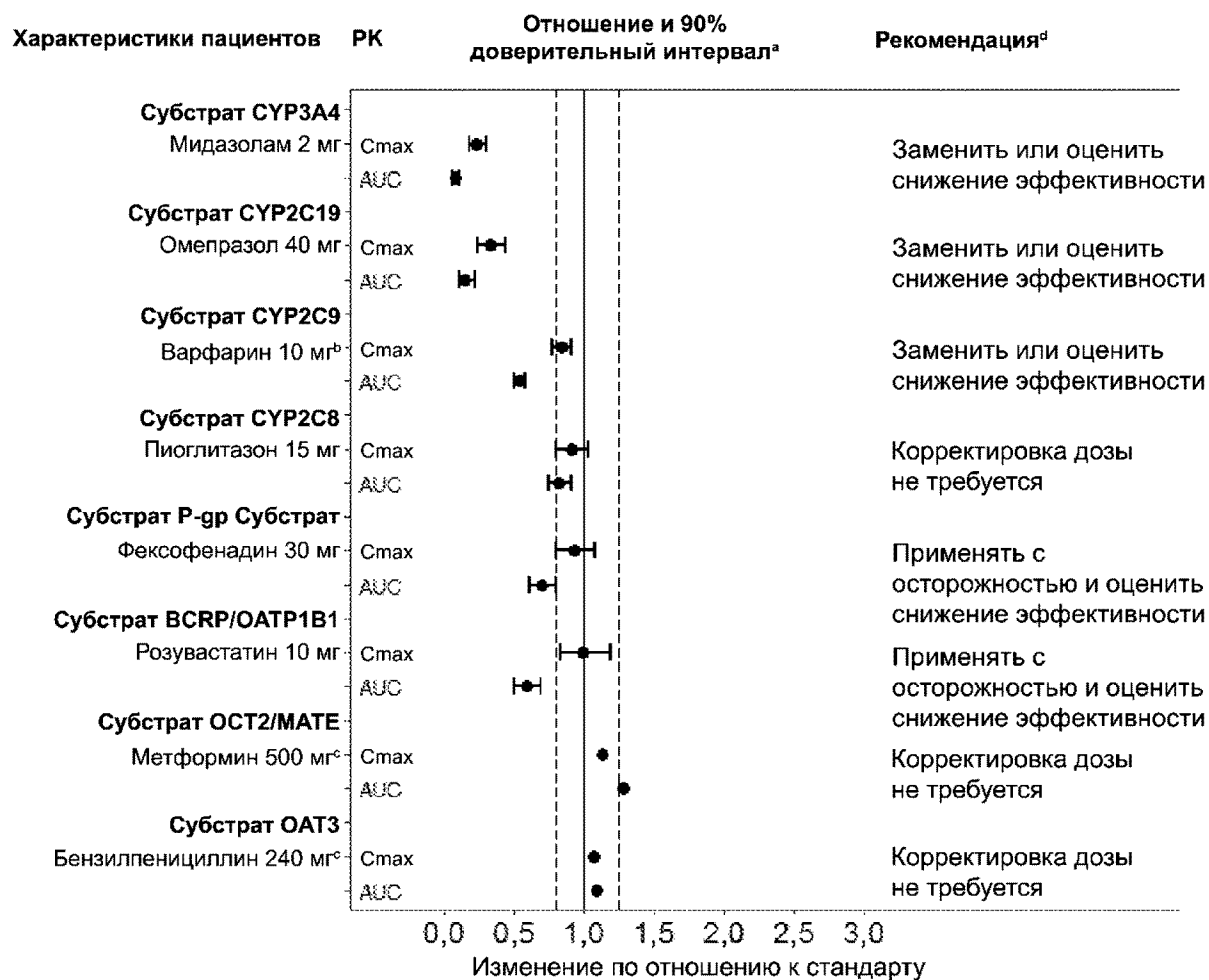
^д Степень нарушения функции печени определяли на основании классификации Чайлда — Пью; легкая (класс А по шкале Чайлда — Пью) или умеренная (класс В по шкале Чайлда — Пью)

^е Популяционный РК анализ показал, что легкое нарушение функции печени (на основании критериев Национального института рака) не оказывает влияния на воздействие апалутамида.

^ф Влияние на РК в равновесном состоянии активных фрагментов на основании моделирования

^г См. Лекарственные взаимодействия (7.1 и 7.2) и Применение в особых группах населения (8.6 и 8.7)

ФИГ. 6



^a в комбинации / не в комбинации

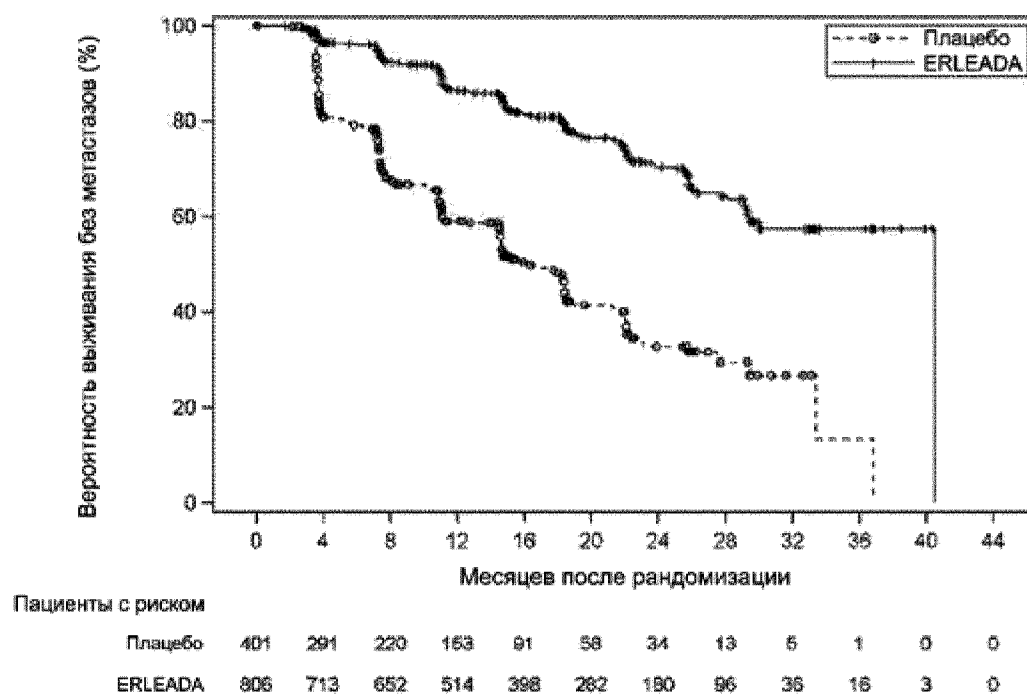
^b S-варфарин измеряли в исследовании

^c на основании моделирования

^d см. Лекарственные взаимодействия (7.3 и 7.4)

ФИГ. 7

Фиг.8 . Кривая выживаемости без метастазов (MFS) Каплана-Мейера в исследовании SPARTAN



ФИГ.8