



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 112020007439-0 A2



(22) Data do Depósito: 30/04/2018

(43) Data da Publicação Nacional: 27/10/2020

(54) **Título:** ANTIANDROGÊNIOS PARA O TRATAMENTO DE CÂNCER DE PRÓSTATA RESISTENTE À CASTRAÇÃO NÃO METASTÁTICA

(51) **Int. Cl.:** A61K 31/00; A61K 31/4178; A61K 31/4152; A61K 31/4155; A61K 31/4166; (...).

(30) **Prioridade Unionista:** 14/02/2018 US 62/630,594; 16/01/2018 US 62/617,745; 16/10/2017 US 62/572,791.

(71) **Depositante(es):** ARAGON PHARMACEUTICALS, INC..

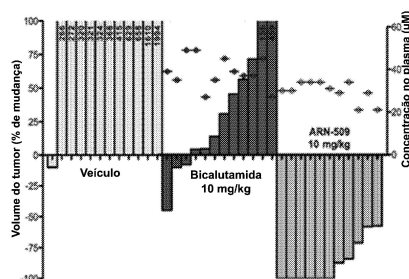
(72) **Inventor(es):** ARTURO MOLINA.

(86) **Pedido PCT:** PCT US2018030100 de 30/04/2018

(87) **Publicação PCT:** WO WO/2019/078920 de 25/04/2019

(85) **Data da Fase Nacional:** 15/04/2020

(57) **Resumo:** A presente invenção refere-se a métodos para tratar câncer de próstata resistente à castração não metastática com o uso de um produto de fármaco aprovado que compreende apalutamida, enzalutamida ou darolutamida. Também são descritos aqui produtos de fármaco que contêm apalutamida, enzalutamida ou darolutamida, e métodos para vender ou colocar à venda um produto de fármaco antiandrogênio.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"ANTI-ANDROGÊNICOS PARA O TRATAMENTO DE CÂNCER DE PRÓSTATA NÃO METASTÁTICO RESISTENTE À CASTRAÇÃO"**.

CAMPO DA INVENÇÃO

[0001] São revelados, aqui, métodos para tratamento de câncer de próstata não metastático resistente à castração, com um produto farmacêutico aprovado contendo um antiandrogênico selecionado do grupo que consiste em enzalutamida, apalutamida e darolutamida. São revelados, também, métodos para vender, ou oferecer para venda, um produto farmacêutico aprovado contendo um antiandrogênico selecionado do grupo que consiste em enzalutamida, apalutamida e darolutamida.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[0002] O câncer de próstata é o segundo câncer mais frequentemente diagnosticado e a sexta maior causa de morte por câncer em indivíduos do sexo masculino, respondendo por 14% (903.500) do total de novos casos de câncer e 6% (258.400) do total de mortes por câncer em homens em todo o mundo. O curso do câncer de próstata, do diagnóstico à morte, é melhor categorizado como uma série de estágios clínicos baseados na extensão da doença, no estado hormonal e na ausência ou presença de metástases detectáveis: doença localizada, níveis crescentes de antígeno prostático específico (PSA - "Prostate-Specific Antigen") após radioterapia ou cirurgia sem metástases detectáveis e metástases clínicas no estágio não castrado ou castrado. Embora a cirurgia, a radiação ou uma combinação de ambas possa ser curativa para pacientes com doença localizada, uma proporção significativa desses pacientes tem doença recorrente, conforme evidenciado por um nível crescente de PSA, o que pode levar ao desenvolvimento de metástases, especialmente no grupo de alto risco – uma transição para o estágio letal da doença.

[0003] A depleção androgênica é o tratamento-padrão, com um resultado geralmente previsível: declínio do PSA, um período de estabilidade no qual o tumor não se prolifera, seguido pelo PSA em elevação e pelo recrescimento como doença resistente à castração. Historicamente, a terapia de supressão androgênica (ADT) tem sido o padrão de tratamento para pacientes com câncer de próstata metastático.

[0004] Os estudos de perfil molecular de cânceres de próstata resistentes à castração comumente mostram expressão aumentada do receptor androgênico (RA), a qual pode ocorrer por meio da amplificação do gene RA ou por outros mecanismos.

[0005] Existe uma necessidade por um antagonista de RA de próxima geração, que supere as potenciais deficiências terapêuticas das terapias existentes. Os métodos revelados são direcionados a essas e outras necessidades importantes.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[0006] São descritos, aqui, métodos para tratamento de câncer de próstata não metastático resistente à castração que compreendem, consistem em, ou consistem essencialmente em administrar uma quantidade segura e eficaz de ao menos um antiandrogênico a um ser humano do sexo masculino que tenha ou seja suspeito de ter um câncer de próstata não metastático resistente à castração. Em algumas modalidades, o câncer de próstata não metastático resistente à castração é um câncer de próstata não metastático de alto risco resistente à castração. Em algumas modalidades, um ser humano do sexo masculino tem o dito câncer de próstata não metastático resistente à castração e tem um tempo de duplicação de antígeno prostático específico (PSADT - "Prostate-Specific Antigen Doubling Time") que é menor que ou igual a 10 meses. Em modalidades adicionais, um ser humano do sexo masculino que tem o dito câncer de próstata não metastático resistente à castração recebeu ao menos uma terapia anterior para o

tratamento de câncer, opcionalmente sendo que a terapia anterior para o tratamento de câncer é bicalutamida ou flutamida. Em ainda outras modalidades, um ser humano do sexo masculino que tem o dito câncer de próstata não metastático resistente à castração não teve exposição prévia a tratamento. Em outras modalidades, um ser humano do sexo masculino que tem o dito câncer de próstata não metastático resistente à castração é um adulto.

[0007] Em algumas modalidades, a administração do antiandrogênico proporciona um aumento na sobrevida sem metástase de um ser humano do sexo masculino. Em algumas modalidades, a administração do antiandrogênico fornece atividade antitumoral melhorada, conforme medido em tempo até a metástase (TTM - "Time to Metastasis"), taxa de sobrevida livre de progressão (PFS - "Progression-Free Survival"), tempo até progressão sintomática, taxa de sobrevida global (SG) ou tempo até início da quimioterapia citotóxica. Em outras modalidades, a administração de uma quantidade segura e eficaz do antiandrogênico resulta em não mais que um evento adverso de grau 3.

[0008] Em algumas modalidades, o antiandrogênico é um antiandrogênico de segunda geração. Em certas modalidades, o antiandrogênico é apalutamida, enzalutamida ou darolutamida. Em certas modalidades, o antiandrogênico é apalutamida. Em certas modalidades, o antiandrogênico é enzalutamida. Em certas modalidades, o antiandrogênico é darolutamida.

[0009] Em algumas modalidades, os métodos para tratamento de câncer de próstata não metastático resistente à castração compreendem, consistem em, ou consistem essencialmente em administrar uma quantidade segura e eficaz de apalutamida a um ser humano do sexo masculino com um câncer de próstata não metastático resistente à castração, sendo que a apalutamida é administrada por via oral. Em algumas modalidades, a apalutamida é administrada diariamente. Em

algumas modalidades, a apalutamida é administrada por via oral em um cronograma de dosagem diária contínua. Em modalidades adicionais, a apalutamida é administrada por via oral em uma dose de cerca de 240 mg por dia. Em outras modalidades, a apalutamida é administrada por via oral em uma dose de cerca de 60 mg quatro vezes ao dia.

[0010] Em algumas modalidades, a apalutamida está presente em uma forma sólida de dosagem oral. Em algumas modalidades, a apalutamida é formulada como um comprimido. Em algumas modalidades, a apalutamida é formulada como um gel macio. Em algumas modalidades, a apalutamida é formulada como uma cápsula dura.

[0011] Em algumas modalidades, a enzalutamida está presente em uma forma sólida de dosagem oral. Em algumas modalidades, a enzalutamida é formulada como um comprimido. Em algumas modalidades, a enzalutamida é formulada como um gel macio. Em algumas modalidades, a enzalutamida é formulada como uma cápsula dura.

[0012] Em algumas modalidades, a darolutamida está presente em uma forma sólida de dosagem oral. Em algumas modalidades, a darolutamida é formulada como um comprimido. Em algumas modalidades, a darolutamida é formulada como um gel macio. Em algumas modalidades, a darolutamida é formulada como uma cápsula dura

[0013] Também são fornecidos, aqui, métodos para tratamento de câncer de próstata não metastático resistente à castração que compreendem, consistem em, ou consistem essencialmente em administrar um produto farmacêutico aprovado compreendendo apalutamida a um ser humano do sexo masculino com um câncer de próstata não metastático resistente à castração, sendo que a dose de apalutamida é reduzida quando coadministrada com um ou mais dentre:

(a) um inibidor de CYP2C8, de preferência genfibrozila ou clopidogrel; ou

(b) um inibidor de CYP3A4, de preferência cetoconazol ou ritonavir.

[0014] Em algumas modalidades, a apalutamida não é coadministrada com:

(a) medicamentos que sejam metabolizados principalmente por CYP3A4, de preferência darunavir, felodipino, midazolam ou sinvastatina;

(b) medicamentos que sejam metabolizados principalmente por CYP2C19, de preferência diazepam ou omeprazol;

(c) medicamentos que sejam metabolizados principalmente por CYP2C9, de preferência varfarina ou fenitoína; ou

(d) medicamentos que sejam substratos de UGT, de preferência levotiroxina ou ácido valproico.

[0015] Em modalidades adicionais, a apalutamida não é coadministrada com:

(a) medicamentos que sejam substratos de P-gp, de preferência fexofenadina, colquicina, etexilato de dabigatрана ou digoxina; ou

(b) substratos de BCRP/OATP1B1, de preferência lapatinibe, metotrexato, rosuvastatina ou repaglinida.

[0016] Em um outro aspecto são descritos, aqui, métodos para vender um antiandrogênico que compreendem, consistem em, ou consistem essencialmente em oferecer para colocar no fluxo de comércio um antiandrogênico, por exemplo darolutamida, enzalutamida ou apalutamida, sendo que o dito antiandrogênico inclui uma bula que contém instruções para tratar câncer de próstata com o uso do antiandrogênico. Em certas modalidades, o antiandrogênico é apalutamida.

[0017] Em aspectos adicionais, são descritos métodos para vender um produto farmacêutico aprovado contendo um antiandrogênico, por exemplo darolutamida, enzalutamida ou apalutamida, que compreen-

dem, consistem em, ou consistem essencialmente em colocar no fluxo de comércio tal produto farmacêutico, sendo que tal produto farmacêutico inclui uma bula que contém instruções para tratar câncer de próstata com o uso do antiandrogênico. Em certas modalidades, o antiandrogênico é apalutamida.

[0018] Em ainda outros aspectos são descritos, aqui, métodos para oferecer para venda um antiandrogênico que compreendem, consistem em, ou consistem essencialmente em oferecer para colocar no fluxo de comércio o produto farmacêutico aprovado contendo um antiandrogênico, por exemplo darolutamida, enzalutamida ou apalutamida, sendo que o dito antiandrogênico inclui uma bula que contém instruções para tratar câncer de próstata com o uso do antiandrogênico. Em certas modalidades, o antiandrogênico é apalutamida.

[0019] Em certas modalidades, a invenção se refere a um método de venda de um produto farmacêutico aprovado que compreende, consiste em e/ou consiste essencialmente em darolutamida, enzalutamida, apalutamida, sendo que o dito método compreende, consiste em e/ou consiste essencialmente em uma venda de tal produto farmacêutico, sendo que um rótulo para um medicamento de referência para tal produto farmacêutico inclui instruções para tratar câncer de próstata não metastático resistente à castração. Em outras modalidades, o produto farmacêutico é um produto farmacêutico registrado via ANDA ou um produto farmacêutico com registro complementar de novo medicamento. Em um outro aspecto, no caso da apalutamida, o rótulo para o dito medicamento de referência inclui uma dose diária de 240 mg de apalutamida e, no caso da enzalutamida, o rótulo para o medicamento de referência inclui uma dose diária de 160 mg de enzalutamida. No caso da darolutamida, o rótulo para o medicamento de referência inclui uma dose diária de 1.200 mg de darolutamida.

[0020] Em certas modalidades, a invenção se refere a um método

para oferecer para venda um produto farmacêutico aprovado que compreende, consiste em e/ou consiste essencialmente em apalutamida, enzalutamida ou darolutamida, sendo que o dito método compreende, consiste em e/ou consiste essencialmente em oferecer para venda tal produto farmacêutico, sendo que um rótulo para um medicamento de referência para tal produto farmacêutico inclui instruções para tratar câncer de próstata não metastático resistente à castração. Em outras modalidades, o produto farmacêutico é um produto farmacêutico registrado via ANDA ou um produto farmacêutico com registro complementar de novo medicamento.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

[0021] O sumário, bem como a descrição detalhada a seguir, são adicionalmente compreendidos quando lidos em conjunto com os desenhos anexos. Com o propósito de ilustrar os métodos revelados, os desenhos mostram modalidades exemplificadoras dos métodos; entretanto, os métodos não se limitam às modalidades específicas reveladas. Nos desenhos:

[0022] a Figura 1 ilustra a inibição do crescimento tumoral em modelo de xenoenxerto LNCaP/AR-Luc resistente à castração após 28 dias de tratamento com bicalutamida ou apalutamida (ARN 509).

[0023] a Figura 2 é uma representação esquemática do projeto de estudo de testes clínicos de fase III da apalutamida. ADT = terapia de privação de androgênio ("Androgen Deprivation Therapy"), BICR = revisão central independente cega ("Blinded Independent Central Review"), PSADT = tempo de duplicação de antígeno prostático específico ("Prostate Specific Antigen Doubling Time"), NM-CRPC = câncer de próstata não metastático resistente à castração ("Non-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer"), e * representa PSADT de alto risco ≤ 10 meses.

[0024] a Figura 3 ilustra um gráfico Kaplan-Meier de sobrevida

sem metástase (MFS - "Metastasis-Free Survival") em revisão central independente cega (BICR) para a agência reguladora dos EUA, população com intenção de tratar.

[0025] a Figura 4 é um gráfico de floresta de sobrevida sem metástase (MFS) em revisão central independente cega (BICR) para a agência reguladora dos EUA, por subgrupos definidos por características clínicas basais da doença, população com intenção de tratar.

[0026] a Figura 5 ilustra um gráfico Kaplan-Meier do tempo até progressão sintomática; população com intenção de tratar.

[0027] a Figura 6 ilustra os efeitos de fatores intrínsecos/extrínsecos e de outros medicamentos sobre a apalutamida.

[0028] a Figura 7 ilustra os efeitos da apalutamida sobre a farmacocinética de outros fármacos.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[0029] Deve-se considerar que certos recursos da invenção que são, para fins de clareza, descritas aqui no contexto de modalidades separadas, podem também ser fornecidas em combinação em uma única modalidade. Ou seja, exceto onde obviamente incompatível ou especificamente excluído, cada modalidade individual é considerada como sendo combinável com quaisquer outras uma ou mais modalidades, e tal combinação é considerada como sendo uma outra modalidade. Por outro lado, várias características da invenção que são, por brevidade, descritas no contexto de uma única modalidade, podem também ser fornecidas separadamente ou em qualquer subcombinação. Finalmente, embora uma modalidade possa ser descrita como parte de uma série de etapas, ou parte de uma estrutura mais geral, cada uma das ditas etapas pode também ser considerada como uma modalidade independente em si, combinável com outras.

[0030] Os termos transicionais "compreendendo", "consistindo essencialmente em" e "consistindo em" se destinam a conotar seus signi-

ficados geralmente aceitos no vernáculo de patentes; ou seja, (i) "compreendendo", o qual é sinônimo de "incluindo", "contendo" ou "caracterizado por", é inclusivo ou não limitante, e não exclui elementos ou etapas de método adicionais ou não mencionados; (ii) "consistindo em" exclui qualquer elemento, etapa ou ingrediente não especificado na reivindicação; e (iii) "consistindo essencialmente em" limita o escopo de uma reivindicação aos materiais ou etapas especificados e àqueles que não afetam materialmente as uma ou mais características básicas e inovadoras da invenção reivindicada. As modalidades descritas em termos da frase "compreendendo" (ou seus equivalentes) também fornece, como modalidades, aquelas que são independentemente descritas em termos de "consistindo em" e "consistindo essencialmente em".

[0031] Quando uma lista é apresentada, exceto onde especificado em contrário, deve-se entender que cada elemento individual daquela lista e toda combinação daquela lista é uma modalidade separada. Por exemplo, uma lista de modalidades apresentadas como "A, B ou C" será interpretada como incluindo as modalidades "A", "B", "C", "A ou B", "A ou C", "B ou C" ou "A, B ou C".

[0032] O receptor androgênico (RA) é um membro da superfamília de receptores esteroide e nuclear. Dentre essa grande família de proteínas, apenas cinco receptores esteroides de vertebrados são conhecidos e incluem o receptor androgênico, o receptor estrogênico, o receptor de progesterona, o receptor de glicocorticoide e o receptor de mineralocorticoide. O RA é uma proteína solúvel que funciona como um fator transcricional intracelular. A função do RA é regulada pela ligação de androgênios, a qual inicia alterações conformacionais sequenciais do receptor que afetam as interações receptor-proteína e as interações receptor-DNA.

[0033] O RA é principalmente expresso em tecidos-alvo do andro-

gênio, como próstata, músculo esquelético, fígado e sistema nervoso central (SNC), com o mais alto nível de expressão observado na próstata, na glândula adrenal e no epidídimo. O RA pode ser ativado pela ligação de androgênios endógenos, inclusive testosterona e 5-dihidrotestosterona (5a-DHT).

[0034] O receptor androgênico (RA), localizado em Xql 1-12, é um receptor nuclear de 110 kD que, mediante ativação por androgênios, media a transcrição de genes-alvo que modulam o crescimento e a diferenciação de células epiteliais da próstata. Similar aos outros receptores esteroides, o RA não ligado fica principalmente localizado no citoplasma e associado a um complexo de proteínas de choque térmico (HSPs - "Heat Shock Proteins") através de interações com o domínio de ligação do ligando. Ao ocorrer a ligação do agonista, o RA passa por uma série de alterações conformacionais: as proteínas de choque térmico dissociam-se do RA, e o RA transformado sofre dimerização, fosforilação e translocação para o núcleo, o que é mediado pelo sinal de localização nuclear. O receptor translocado se liga, então, ao elemento de resposta ao androgênio (ARE - "Androgen Response Element"), o qual é caracterizado pela sequência de consenso de meio-sítio com seis nucleotídeos 5'-TGTTCT-3' espaçada por três nucleotídeos aleatórios, e que está localizado na região promotora ou intensificadora de alvos de gene RA. O recrutamento de outros reguladores de transcrição (inclusive coativadores e correpressores) e maquinário transcricional assegura adicionalmente a transativação da expressão gênica regulada por RA. Todos esses processos são iniciados pelas alterações conformacionais induzidas por ligando no domínio de ligação de ligando.

[0035] A sinalização de RA é crucial para o desenvolvimento e a manutenção de órgãos reprodutores masculinos, inclusive a glândula prostática, já que machos genéticos portadores de mutações de RA

com perda de função, bem como camundongos manipulados com defeitos de RA, não desenvolvem próstatas ou câncer de próstata. Essa dependência das células de próstata quanto à sinalização de RA continua mesmo ao ocorrer transformação neoplásica. A depleção androgênica (como com o uso de agonistas de GnRH) continua a ser a peça central do tratamento contra câncer de próstata. Entretanto, a depleção androgênica é geralmente eficaz durante um período limitado e o câncer de próstata evolui para recuperar a capacidade de crescimento apesar dos baixos níveis de androgênios circulantes. O câncer de próstata resistente à castração (CRPC - "Castration Resistant Prostate Cancer") é um fenótipo letal, e quase todos os pacientes morrerão de câncer de próstata. Curiosamente, embora uma pequena minoria dos CRPC escape à necessidade por sinalização de RA, a vasta maioria dos CRPC, embora frequentemente denominados "câncer de próstata independente de androgênio" ou "câncer de próstata refratário a hormônios", retém a dependência de sua linhagem pela sinalização de RA.

[0036] O câncer de próstata é a segunda causa mais comum de morte por câncer em homens nos EUA, e aproximadamente um em cada seis homens americanos será diagnosticado com essa doença ao longo de sua vida. O tratamento com objetivo de erradicar o tumor não tem êxito em 30% dos homens, os quais desenvolvem doença recorrente que geralmente se manifesta primeiro como um aumento do antígeno prostático específico (PSA) no plasma, seguido de propagação para pontos distantes. Dado que as células de câncer de próstata dependem de receptor androgênico (RA) para sua proliferação e sobrevivência, esses homens são tratados com agentes que bloqueiam a produção de testosterona (por exemplo, agonistas de GnRH), sozinhos ou em combinação com antiandrogênicos (por exemplo, bicalutamida), os quais antagonizam o efeito de qualquer quantidade residual de tes-

tosterona sobre o RA. A abordagem é eficaz, conforme evidenciado por uma queda no PSA e pela regressão do tumor visível (se estiver presente) em alguns pacientes; isso, porém, é seguido pelo recrescimento sob a forma de um câncer de próstata resistente à castração (CRPC), ao qual eventualmente sucumbe a maioria dos pacientes. Estudos recentes sobre a base molecular do CRPC demonstraram que o CRPC continua a depender da sinalização de RA, e que um mecanismo-chave de resistência adquirida é um nível elevado de proteína RA (Nat. Med, 2004, 10, 33-39). Os agentes que têm o RA como alvo, com atividade sobre cânceres de próstata sensíveis à castração e resistentes à castração, representam uma grande promessa no tratamento dessa doença letal.

[0037] O curso do câncer de próstata, do diagnóstico à morte, é melhor categorizado como uma série de estados clínicos baseados na extensão da doença, no estado hormonal e na ausência ou presença de metástases detectáveis: doença localizada, níveis crescentes de antígeno prostático específico (PSA - "Prostate-Specific Antigen") após radioterapia ou cirurgia sem metástases detectáveis e metástases clínicas no estado não castrado ou castrado. Embora a cirurgia, a radiação ou uma combinação de ambas possa ser curativa para pacientes com doença localizada, uma proporção significativa desses pacientes tem doença recorrente, conforme evidenciado por um nível crescente de PSA, o que pode levar ao desenvolvimento de metástases, especialmente no grupo de alto risco – uma transição para o fenótipo letal da doença.

[0038] A depleção androgênica é o tratamento-padrão, com um resultado geralmente previsível: declínio do PSA, um período de estabilidade no qual o tumor não se prolifera, seguido pelo PSA em elevação e pelo recrescimento como doença resistente à castração. Os estudos de perfil molecular de cânceres de próstata resistentes à castra-

ção comumente mostram expressão aumentada do receptor androgênico (RA), a qual pode ocorrer por meio da amplificação do gene RA ou por outros mecanismos.

[0039] Os antiandrogênicos são úteis para o tratamento de câncer de próstata durante seus estágios iniciais. Entretanto, o câncer de próstata frequentemente avança para um estado 'refratário a hormônios', no qual a doença progride na presença de ablação androgênica ou terapia antiandrogênica contínua. Também foram relatados casos de síndrome de abstinência de antiandrogênicos após tratamento prolongado com antiandrogênicos. A síndrome de abstinência de antiandrogênicos é comumente observada clinicamente, e é definida em termos da regressão do tumor ou do alívio sintomático observado ao ocorrer a cessação da terapia antiandrogênica. As mutações de RA que resultam em promiscuidade do receptor e na capacidade desses antiandrogênicos para exibir atividade agonista podem ao menos parcialmente explicar esse fenômeno. Por exemplo, a hidroxiflutamida e a bicalutamida agem como agonistas de RA nos mutantes de RA T877A e W741L/W741C, respectivamente.

[0040] No caso de células de câncer de próstata que foram tornadas resistentes à castração por meio da superexpressão de RA, demonstrou-se que certos compostos antiandrogênicos, como bicalutamida, têm um perfil misto antagonista/agonista (*Science*, 8 de maio de 2009; 324(5928): 787- 90). Essa atividade agonista ajuda a explicar uma observação clínica, denominada síndrome de abstinência de antiandrogênicos, pela qual cerca de 30% dos homens que progridem para antagonistas de RA experimentam uma diminuição no PSA sérico quando a terapia é interrompida (*J Clin Oncol*, 1993; 11(8): pp. 1566-72).

Estágios do câncer de próstata

[0041] Nos primeiros estágios do câncer de próstata, o câncer tem

sua localização restrita à próstata. Nesses estágios iniciais, o tratamento tipicamente envolve ou a remoção cirúrgica da próstata, ou a terapia de radiação na próstata, ou apenas observação sem qualquer terapia de intervenção ativa em alguns pacientes. Nos estágios iniciais nos quais o câncer de próstata está localizado e exige intervenção, cirurgia ou radioterapia são curativas pela erradicação das células cancerosas. Cerca de 30% do tempo, esses procedimentos falham e o câncer de próstata continua a progredir, conforme tipicamente evidenciado por um nível crescente de PSA. Os homens cujo câncer de próstata progrediu em seguida a essas estratégias de tratamento precoce, são considerados como tendo câncer de próstata avançado ou recorrente.

[0042] Como as células de câncer de próstata dependem do receptor androgênico (RA) para sua proliferação e sobrevivência, os homens com câncer de próstata avançado são tratados com agentes que bloqueiam a produção de testosterona (por exemplo, agonistas de GnRH), sozinhos ou em combinação com antiandrogênicos (por exemplo, bicalutamida), os quais antagonizam o efeito de qualquer quantidade residual de testosterona sobre o RA. Esses tratamentos reduzem a testosterona sérica a níveis similares aos de castrados, o que geralmente retarda a progressão da doença durante um período de tempo. A abordagem é eficaz, conforme evidenciado por uma queda no PSA e pela regressão dos tumores visíveis em alguns pacientes. Eventualmente, porém, isso é seguido pelo recrescimento denominado câncer de próstata resistente à castração (CRPC), ao qual eventualmente sucumbe a maioria dos pacientes.

[0043] O câncer de próstata resistente à castração (CRPC) é categorizado como não-metastático ou metastático, dependendo de o câncer de próstata ter ou não se metastatizado para outras partes do corpo.

[0044] Em algumas modalidades, antes do tratamento com um antiandrogênico de segunda geração, os homens com CRPC não metastático são caracterizados como tendo o seguinte:

1. Adenocarcinoma da próstata histologicamente ou citologicamente confirmado, sem diferenciação neuroendócrina ou características de células pequenas, com alto risco para desenvolvimento de metástases.

2. Câncer de próstata resistente à castração, demonstrado durante terapia contínua de privação de androgênio (ADT)/pós-orquiectomia. Por exemplo, definido como 3 aumentos consecutivos de PSA, com intervalo de 1 semana, resultando em dois aumentos de 50% acima do ponto mais baixo, com o último PSA > 2 ng/ml.

3. Manter a testosterona em níveis similares aos de castrados (< 50 ng/dl, [1,72 nmol/L]) 4 semanas após a randomização e ao longo do estudo.

4. Ausência de metástase distante confirmadas por varredura óssea ou varreduras de TC ou IRM.

Antiandrogênicos

[0045] Conforme usado no presente documento, o termo "antiandrogênico" se refere a um grupo de compostos antagonistas do receptor de hormônio, que são capazes de impedir ou inibir os efeitos biológicos dos androgênios sobre os tecidos normalmente responsivos no corpo. Em algumas modalidades, um antiandrogênico é uma molécula pequena. Em algumas modalidades, um antiandrogênico é um antagonista de RA. Em algumas modalidades, um antiandrogênico é um antagonista total de RA. Em algumas modalidades, um antiandrogênico é um antiandrogênico de primeira geração. Em algumas modalidades, um antiandrogênico é um antiandrogênico de segunda geração.

[0046] Como usado no presente documento, os termos "antagonista do receptor androgênico" ou "inibidor de RA" são aqui usados de

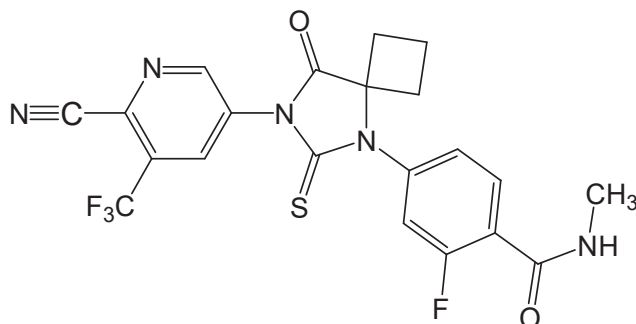
forma intercambiável e se referem a um agente que inibe ou reduz ao menos uma atividade de um polipeptídeo de RA. As atividades de RA exemplificadoras incluem, mas não se limitam a, ligação de coativador, ligação de DNA, ligação de ligante ou translocação nuclear.

[0047] Conforme usado no presente documento, um "antagonista total" se refere a um antagonista que, em uma concentração eficaz, inibe de forma essencialmente completa uma atividade de um polipeptídeo de RA. Como usado no presente documento, um "antagonista parcial" se refere a um antagonista que é capaz de inibir parcialmente uma atividade de um polipeptídeo de RA, mas que, mesmo em uma concentração mais alta, não é um antagonista total. A expressão 'de forma essencialmente completa' significa ao menos cerca de 80%, ao menos cerca de 90%, ao menos cerca de 95%, ao menos cerca de 96%, ao menos cerca de 97%, ao menos cerca de 98%, ao menos cerca de 99% ou mais de inibição da atividade de um polipeptídeo de RA.

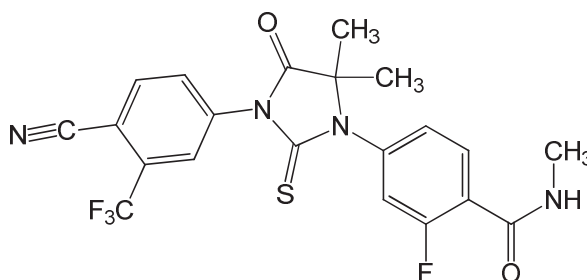
[0048] Como usado aqui, o termo "antiandrogênico de primeira geração" refere-se a um agente que exibe atividade antagonista contra um polipeptídeo de RA de tipo selvagem. Entretanto, os antiandrogênicos de primeira geração diferem dos antiandrogênicos de segunda geração pelo fato de que os antiandrogênicos de primeira geração podem potencialmente atuar como agonistas em cânceres de próstata resistentes à castração (CRPC). Os antiandrogênicos de primeira geração exemplificadores incluem, mas não se limitam a, flutamida, nilutamida e bicalutamida.

[0049] Como usado na presente invenção, o termo "antiandrogênico de segunda geração" refere-se a um agente que exibe atividade antagonista total contra um polipeptídeo de RA de tipo selvagem. Os antiandrogênicos de segunda geração diferem dos antiandrogênicos de primeira geração pelo fato de que os antiandrogênicos de segunda

geração agem como antagonistas totais em células que expressam níveis elevados de RA como, por exemplo, em cânceres de próstata resistentes à castração (CRPC). Os antiandrogênicos de segunda geração exemplificadores incluem: 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-il]-2-fluoro-N metilbenzamida (também conhecido como apalutamida ou ARN-509, n° CAS 956104-40-8); 4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-fluoro-N-metilbenzamida (também conhecido como MDV3100 ou enzalutamida; n° CAS 915087-33-1) e RD162 (n° CAS 915087-27-3). Em algumas modalidades, um antiandrogênico de segunda geração se liga a um polipeptídeo de RA no ou próximo ao local de ligação de ligante do polipeptídeo de RA.



4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro [3.4]oct-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzamida (apalutamida)



4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin -1-il)-2-fluoro-N-metilbenzamida (enzalutamida)

[0050] Em algumas modalidades, um antiandrogênico contemplado nos métodos aqui descritos inibe a translocação nuclear de RA, como a darolutamida, a ligação de DNA a elementos de resposta ao

androgênio e o recrutamento de coativador. Em algumas modalidades, um antiandrogênico contemplado nos métodos aqui descritos não exibe qualquer atividade agonista em células de câncer de próstata que superexpressam RA.

[0051] A apalutamida é um antiandrogênico de segunda geração que se liga diretamente ao domínio de ligação de ligando de RA, prejudicando a translocação nuclear, a ligação do RA ao DNA e a modulação do gene-alvo de RA, inibindo assim o crescimento do tumor e promovendo a apoptose. A apalutamida se liga ao RA com maior afinidade do que a bicalutamida, e induz regressão parcial ou completa do tumor em modelos de xenoenxerto de câncer de próstata humano não castrado sensível a hormônio e resistente a bicalutamida (Clegg et al. *Cancer Res.* March 15, 2012 72; 1494). A apalutamida carece da atividade agonista parcial vista com a bicalutamida no contexto de superexpressão de RA.

[0052] A darolutamida, BAY1841788 ou ODM-201, é um antagonista de RA que inclui dois diastereômeros – ORM-16497 e ORM-16555. Tem atividade contra mutantes de RA conhecidos, que conferem resistência a outros antiandrogênicos de segunda geração. A darolutamida se liga ao RA com alta afinidade, e prejudica a subsequente translocação nuclear de RA induzida por androgênio e a transcrição do alvo do gene RA. Matsubara, N., Mukai, H., Hosono, A. et al. *Cancer Chemother Pharmacol* (2017) 80: 1063.

[0053] Em um aspecto são descritos, aqui, métodos para tratamento de câncer de próstata não metastático resistente à castração que compreendem, consistem em, ou consistem essencialmente em administrar uma quantidade segura e eficaz de um antiandrogênico a um ser humano do sexo masculino com um câncer de próstata não metastático resistente à castração. Em um outro aspecto são descritos, aqui, métodos para tratamento de um ser humano do sexo mascu-

lino com câncer de próstata não metastático resistente à castração que compreendem, consistem em, ou consistem essencialmente em administrar uma quantidade segura e eficaz de um antiandrogênico a um ser humano do sexo masculino com um câncer de próstata não metastático resistente à castração. Na descrição a seguir, "métodos para tratamento de câncer de próstata não metastático resistente à castração" podem, alternativamente, ser mencionados como "métodos para tratamento de um ser humano do sexo masculino que tem câncer de próstata não metastático resistente à castração". Por uma questão de brevidade, não é analisada cada uma das possíveis alternativas.

[0054] Em um teste clínico de Fase II em seres humanos do sexo masculino com CRPC não metastático de alto risco, CRPC metastático sem exposição prévia a tratamento e CRPC metastático que progrediu após o tratamento prévio com acetato de abiraterona (ZYTIGA) acrescido de prednisona, a administração oral de 240 mg de apalutamida em um cronograma de dosagem diária contínua foi muito bem tolerada e resultou em respostas de PSA robustas e duráveis, bem como em evidências de respostas objetivas. Um total de 25 pacientes com CRPC metastático sem exposição prévia a quimioterapia ou acetato de abiraterona mais prednisona e que tinham progredido durante a terapia padrão de privação de androgênio (coorte sem exposição prévia a tratamento (TN - "treatment-naive")) e 21 pacientes que progrediram após o tratamento com acetato de abiraterona mais prednisona (coorte PA), receberam administração via oral de 240 mg de apalutamida em um cronograma de dosagem diária contínua. O objetivo primário era avaliar a atividade antitumoral e a cinética do PSA conforme definido pelos critérios do Grupo de trabalho de testes clínicos para câncer de próstata (PCWG2 - "Prostate Cancer Clinical Trials Working Group"). Os resultados preliminares demonstraram declínios de PSA de > 50% ou mais em 12 semanas, a partir da linha de base em 88% e 29% das

coortes TN e PA, respectivamente. O tempo mediano até a progressão de PSA não foi alcançado para a coorte TN durante o período preliminar de 12 semana, e foi de 16 semanas na coorte PA. Além disso, a taxa de resposta objetiva (conforme RECIST) foi de 63%> nos pacientes TN apresentando doença mensurável na linha de base, confirmando adicionalmente a atividade antitumoral da apalutamida.

[0055] Um total de 47 pacientes com CRPC não metastático receberam administração via oral de 240 mg de apalutamida em um cronograma de dosagem contínua. Em 12 semanas de tratamento, 91% dos pacientes tiveram um declínio de PSA > 50%, em comparação à linha de base. A 24 semanas, a porcentagem de pacientes que tiveram declínio de PSA > 50% permaneceu em 91%, e a porcentagem de pacientes que tiveram um declínio de PSA > 90% foi de 55%, confirmando a durabilidade da resposta à apalutamida. O tempo mediano até a progressão de PSA não foi atingido nesse período de tempo observado.

Certa terminologia

[0056] O termo "câncer", como usado aqui, se refere a um crescimento anormal de células que tendem a se proliferar de maneira descontrolada e, em alguns casos, a se metastatizar (espalhar).

[0057] O termo "câncer de próstata", como usado aqui, se refere a adenocarcinoma da próstata histologicamente ou citologicamente confirmado.

[0058] O termo "terapia de privação de androgênio (ADT)" se refere à redução dos níveis de androgênio em um paciente com câncer de próstata até níveis de testosterona similares aos de castrados (< 50 ng/dL). Esses tratamentos podem incluir orquiectomia ou o uso de agonistas ou antagonistas do hormônio liberador de gonadotrofina. A ADT inclui castração cirúrgica (orquiectomia) e/ou a administração, a um ser humano, de agonistas do hormônio liberador de hormônio lu-

teinizante (LHRH "Luteinizing Hormone-Releasing Hormone"). Exemplos de agonistas de LHRH incluem acetato de goserelina, acetato de histrelina, acetato de leuprolida e pamoato de triptorelina. Os médicos podem prescrever agonistas de LHRH de acordo com instruções, recomendações e práticas. Isso pode incluir de cerca de 0,01 mg a cerca de 20 mg de goserelina ao longo de um período de cerca de 28 dias a cerca de 3 meses, de preferência de cerca de 3,6 mg a cerca de 10,8 mg de goserelina ao longo de um período de cerca de 28 dias a cerca de 3 meses; de cerca de 0,01 mg a cerca de 200 mg de leuprolida ao longo de um período de cerca de 3 dias a cerca de 12 meses, de preferência cerca de 3,6 mg de leuprolida ao longo de um período de cerca de 3 dias a cerca de 12 meses; ou de cerca de 0,01 mg a cerca de 20 mg de triptorelina ao longo de um período de cerca de 1 mês, de preferência cerca de 3,75 mg de triptorelina ao longo de um período de 1 mês. Cerca de 50 mg de acetato de histrelina ao longo de um período de 12 meses de acetato de histrelina ou cerca de 50 µg por dia de acetato de histrelina.

[0059] O termo "câncer de próstata localmente avançado" se refere a câncer de próstata no qual todas as células ativamente cancerosas parecem estar confinadas à próstata e aos órgãos associados ou órgãos vizinhos (por exemplo, vesícula seminal, colo da bexiga e parede retal).

[0060] O termo "câncer de próstata localizado de alto risco" se refere a câncer de próstata localmente avançado que tem uma probabilidade de desenvolver metástases ou doença recorrente após terapia primária com intenção de cura. Em algumas modalidades, o alto risco para desenvolvimento de metástases é definido como tempo de duplicação de antígeno prostático específico (PSADT) < 20 meses, < 19 meses, < 18 meses, < 17 meses, < 16 meses, < 15 meses, < 14 meses, < 13 meses, < 12 meses, ou < 11 meses, < 10 meses, < 9 meses, < 8 me-

ses, < 7 meses, < 6 meses, < 5 meses, < 4 meses, < 3 meses, < 2 meses ou < 1 mês. Em algumas modalidades, o alto risco para desenvolvimento de metástases é definido como tempo de duplicação de antígeno prostático específico (PSADT) < 10 meses. Em algumas modalidades, o alto risco para o desenvolvimento de metástases é definido como tendo um alto escore de Gleason ou um tumor volumoso.

[0061] O termo "câncer de próstata sensível à castração" se refere a um câncer que é responsivo à terapia de privação de androgênio (ADT), seja como doença localizada, recidiva bioquímica ou no cenário metastático.

[0062] O termo "câncer de próstata metastático sensível à castração" se refere a um câncer que se espalhou (metastatizou) para outras áreas do corpo, por exemplo ossos, gânglios linfáticos ou outras partes do corpo em um ser do sexo masculino, e que é responsivo à terapia de privação de androgênio (ADT).

[0063] O termo "câncer de próstata não metastático sensível à castração" se refere a um câncer que não se espalhou (não se metastatizou) em um ser do sexo masculino, e que é responsivo à terapia de privação de androgênio (ADT). Em algumas modalidades, o câncer de próstata não metastático sensível à castração é avaliado com varredura óssea e varreduras por tomografia computadorizada (TC) ou imageamento por ressonância magnética (IRM).

[0064] O termo "CRPC", como usado aqui, se refere a câncer de próstata resistente à castração. O CRPC é um câncer de próstata que continua a crescer apesar da supressão dos hormônios masculinos que alimentam o crescimento de células de câncer de próstata.

[0065] O termo "câncer de próstata metastático resistente à castração" refere-se a um câncer de próstata resistente à castração que se metastatizou para outras partes do corpo humano.

[0066] O termo "NM-CRPC", como usado aqui, se refere a câncer

de próstata não metastático resistente à castração. Em algumas modalidades, o NM-CRPC é avaliado com varredura óssea e varreduras por tomografia computadorizada (TC) ou imageamento por ressonância magnética (IRM).

[0067] O termo "câncer de próstata metastático resistente à castração sem exposição prévia a quimioterapia" se refere a câncer de próstata metastático resistente à castração que não foi anteriormente tratado com um agente quimioterápico.

[0068] O termo "câncer de próstata metastático resistente à castração pós-tratamento com acetato de abiraterona-prednisona" refere-se ao câncer de próstata metastático resistente à castração que já foi tratado com acetato de abiraterona.

[0069] Em algumas modalidades, o câncer de próstata não metastático resistente à castração é um câncer de próstata não metastático de alto risco resistente à castração. O termo "NM-CRPC de alto risco" se refere à probabilidade de que um homem com NM-CRPC desenvolva metástases. Em algumas modalidades, o alto risco para desenvolvimento de metástases é definido como tempo de duplicação de antígeno prostático específico (PSADT) < 20 meses, < 19 meses, < 18 meses, < 17 meses, < 16 meses, < 15 meses, < 14 meses, < 13 meses, < 12 meses, ou < 11 meses, < 10 meses, < 9 meses, < 8 meses, < 7 meses, < 6 meses, < 5 meses, < 4 meses, < 3 meses, < 2 meses ou < 1 mês. Em algumas modalidades, o alto risco para desenvolvimento de metástases é definido como tempo de duplicação de antígeno prostático específico (PSADT) < 10 meses. Em algumas modalidades, o alto risco para desenvolvimento de metástases é definido como tendo recorrência local-regional (por exemplo, leito tumoral primário, colo vesical, área anastomótica, nódulos linfáticos pélvicos).

[0070] Os termos "coadministração" ou similares, como usados aqui, abrangem a administração dos agentes terapêuticos seleciona-

dos a um único paciente, e se destinam a incluir regimes de tratamento nos quais os agentes são administrados por vias de administração iguais ou diferentes, ou em tempos iguais ou diferentes.

[0071] O termo "combinação farmacêutica", como usado aqui, significa um produto que resulta da mistura ou combinação de mais de um ingrediente ativo, e inclui combinações tanto fixas como não fixas dos ingredientes ativos. O termo "combinação fixa" significa que os ingredientes ativos, por exemplo apalutamida e um coagente, são ambos administrados simultaneamente a um paciente, sob a forma de uma única unidade ou forma de dosagem única. O termo "combinação não fixa" significa que os ingredientes ativos, por exemplo apalutamida e um coagente, são administrados a um paciente como unidades separadas, ou formas de dosagem separadas, seja simultaneamente, concomitantemente ou sequencialmente, sem limites específicos de tempo intermediário, sendo que essa administração fornece teores seguros e eficazes dos dois ingredientes ativos no corpo do ser humano do sexo masculino. Esta última também se aplica à terapia com coquetel, por exemplo a administração de três ou mais ingredientes ativos.

[0072] O termo "FDHT-PET" se refere a tomografia por emissão de pósitrons de 18F- 16P-fluoro-5a-di-hidrotestosterona, e é uma técnica que usa um traçador baseado em di-hidrotestosterona, e permite uma avaliação visual da ligação de ligantes ao receptor androgênico em um paciente. Isso pode ser usado para avaliar a farmacodinâmica de uma terapia direcionada ao receptor androgênico.

[0073] O termo "cronograma de dosagem diária contínua" se refere à administração de um agente terapêutico específico sem quaisquer descansos farmacológicos do agente terapêutico específico. Em algumas modalidades, um cronograma de dosagem diária contínua de um agente terapêutico específico compreende a administração de um agente terapêutico específico todos os dias mais ou menos no mesmo

horário de cada dia.

[0074] Os termos "tratar" e "tratamento" se referem ao tratamento de um paciente afligido por uma condição patológica e se refere a um efeito que alivia a condição ao exterminar as células cancerosas, mas também a um efeito que resulta na inibição do avanço da condição, e inclui uma redução na taxa de progressão, uma parada na taxa de progressão, alívio da condição e cura da condição. O tratamento como uma medida profilática (isto é, profilaxia) também está incluído.

[0075] O termo "sobrevida sem metástase", ou "MFS", se refere à porcentagem de indivíduos em um estudo que sobreviveram sem propagação do câncer durante um período de tempo definido ou até a morte. O MFS é geralmente relatado como o tempo desde o início do recrutamento, da randomização ou do tratamento no estudo. O MFS é relatado para um indivíduo ou uma população em estudo. No contexto do tratamento de CRPC com um antiandrogênico, um aumento na sobrevida sem metástase é o tempo adicional que é observado sem propagação do câncer ou morte, o que ocorrer primeiro, em comparação ao tratamento com placebo. Em algumas modalidades, o aumento na sobrevida sem metástase é de cerca de 1 mês, cerca de 2 meses, cerca de 3 meses, cerca de 4 meses, cerca de 5 meses, cerca de 6 meses, cerca de 7 meses, cerca de 8 meses, cerca de 10 meses, cerca de 11 meses, cerca de 12 meses, cerca de 13 meses, cerca de 14 meses, cerca de 15 meses, cerca de 16 meses, cerca de 17 meses, cerca de 18 meses, cerca de 19 meses, cerca de 20 meses ou mais de 20 meses. Em algumas modalidades, a administração de uma quantidade segura e eficaz de um antiandrogênico fornece um aumento na sobrevida sem metástase de um ser humano do sexo masculino, sendo que opcionalmente o aumento na sobrevida sem metástase é em relação à taxa de sobrevida média de uma população de seres humanos do sexo masculino com o câncer de próstata não metastático

resistente à castração, tendo a dita população sido tratada com um placebo. Em algumas modalidades, a sobrevida sem metástase refere-se ao tempo desde a randomização até o momento da primeira evidência de metástase distante em osso ou tecido mole confirmada por BICR, ou da morte devido a qualquer causa, o que ocorrer primeiro.

[0076] O termo "tempo até a metástase" é o tempo desde a randomização até o momento da varredura que mostra a primeira evidência de metástase distante em osso ou tecido mole radiograficamente detectável e confirmada por BICR. Em algumas modalidades, a administração de uma quantidade segura e eficaz de um antiandrogênico fornece atividade antitumoral aprimorada, conforme medido pelo tempo até a metástase (TTM).

[0077] O termo "sobrevida livre de progressão" é baseado em RECIST v1.1, e é definido conforme exposto a seguir: Para indivíduos com ao menos uma lesão mensurável, a doença progressiva é definida como um aumento de ao menos um 20% na soma dos diâmetros das lesões-alvo, tomando como referência a menor soma no estudo (isso inclui a soma de linha de base, se essa for a menor no estudo). Em adição ao aumento relativo de 20%, a soma precisa também demonstrar um aumento absoluto de ao menos 5 mm. Além disso, o aparecimento de uma ou mais novas lesões também é considerada progressão. Para indivíduos apenas com doença não mensurável observada em varreduras por TC ou IRM, a progressão inequívoca (representativa da alteração do estado geral da doença) ou o aparecimento de uma ou mais novas lesões foi considerado progressão. Para novas lesões ósseas detectadas em varreduras ósseas, uma segunda modalidade de imageamento (por exemplo, CT ou MRI) foi necessária para confirmar a progressão. Em algumas modalidades, a administração de uma quantidade segura e eficaz de um antiandrogênico fornece atividade antitumoral aprimorada, conforme medido pela taxa de sobrevida

livre de progressão.

[0078] O termo "tempo até progressão sintomática" é definido como o tempo desde a randomização até a documentação no CRF de qualquer um dos seguintes (o que ocorrer mais cedo): (1) desenvolvimento de um evento relacionado ao esqueleto (SRE - "Skeletal-Related Event"): fratura patológica, compressão da medula espinhal ou necessidade de intervenção cirúrgica ou radioterapia no osso; (2) progressão da dor ou piora de sintomas relacionados à doença exigindo o início de uma nova terapia anticâncer sistêmica; ou (3) desenvolvimento de sintomas clinicamente significativos devido à progressão de tumor locorregional exigindo intervenção cirúrgica ou radioterapia. Em algumas modalidades, a administração de uma quantidade segura e eficaz de um antiandrogênico fornece atividade antitumoral aprimorada, conforme medido pelo tempo até progressão sintomática.

[0079] O termo "sobrevida global" é definido como o tempo entre a randomização e a data da morte devido a qualquer causa. Os dados de sobrevivência para indivíduos que estão vivos no momento da análise seriam censurados na última data conhecida na qual estavam vivos. Além disso, para indivíduos sem sobrevida pós-informação de linha de base, os dados seriam censurados na data da randomização; para os indivíduos que estão perdidos para acompanhamento ou que retiraram seu consentimento, os dados são censurados na última data conhecida na qual estavam vivos. Em algumas modalidades, a administração de uma quantidade segura e eficaz de um antiandrogênico fornece atividade antitumoral aprimorada, conforme medido pela sobrevida global.

[0080] O termo "tempo até início de quimioterapia citotóxica" é definido como o tempo desde a randomização até a documentação de uma nova quimioterapia citotóxica sendo administrada ao indivíduo (por exemplo, CRF do acompanhamento de sobrevida). O tempo até

início da quimioterapia citotóxica para indivíduos que não comecem uma quimioterapia citotóxica é censurado na data do último contato. Em algumas modalidades, a administração de uma quantidade segura e eficaz de um antiandrogênico fornece atividade antitumoral aprimorada, conforme medido pelo tempo até quimioterapia citotóxica.

[0081] O termo "sobrevida livre de progressão" com a primeira terapia subsequente (PFS2) é definido como o tempo desde a randomização até a progressão da doença avaliada pelo investigador (PSA, radiográfico, sintomático ou qualquer combinação) durante a primeira terapia anticâncer subsequente ou morte (qualquer causa), antes do início da segunda terapia anticâncer subsequente, o que ocorrer primeiro. Os dados de progressão para indivíduos sem progressão documentada após terapia subsequente são censurados na última data conhecida como estando livre de progressão, ou na data da morte. Em algumas modalidades, a administração de uma quantidade segura e eficaz de um antiandrogênico fornece atividade antitumoral aprimorada, conforme medido pela sobrevida livre de progressão com a primeira terapia subsequente.

[0082] A resposta do antígeno prostático específico e o tempo até a progressão de PSA são avaliados no momento da análise primária do MFS, de acordo com os critérios do Grupo de trabalho para câncer de próstata (PCWG2). Tempo até a progressão de PSA é calculado como o tempo desde a randomização até o momento em que são satisfeitos os critérios para a progressão de PSA, de acordo com PCWG2.

[0083] O termo "placebo", como usado aqui, significa a administração de uma composição farmacêutica que não inclui um antiandrogênico de segunda geração. No contexto do tratamento de CRPC, homens que recebem a administração de um antiandrogênico ou placebo precisarão continuar mantendo níveis de testosterona similares aos de

castrados, seja mediante a coadministração de um agonista/antagonista de GnRH, seja mediante orquiectomia.

[0084] O termo "benefício de sobrevida", como usado aqui, significa um aumento na sobrevida do paciente desde o momento da randomização no teste do fármaco administrado até a morte. Em algumas modalidades, o benefício de sobrevida é de cerca de 1, cerca de 2, cerca de 3, cerca de 4, cerca de 5, cerca de 6, cerca de 7, cerca de 8, cerca de 9, cerca de 10, cerca de 15, cerca de 20, cerca de 25, cerca de 30, cerca de 35, cerca de 40, cerca de 45, cerca de 50, cerca de 55, cerca de 60, cerca de 80, cerca de 100 meses ou mais de 100 meses.

[0085] O termo "atraso em sintomas relacionados à progressão da doença", como usado aqui, significa um aumento no tempo para o desenvolvimento de sintomas como dor, obstrução urinária e considerações de qualidade de vida desde o momento da randomização no teste do fármaco administrado.

[0086] O termo 'randomização', quando se refere a um teste clínico, se refere ao momento em que o paciente é confirmado como elegível para o teste clínico e é atribuído a um braço de tratamento.

[0087] Os termos "kit" e "artigo de fabricação" são usados como sinônimos.

[0088] Os termos "indivíduo", "paciente" e "ser humano" são usados de maneira intercambiável.

[0089] O termo "produto farmacêutico" ou "produto farmacêutico aprovado" é um produto que contém um ingrediente farmacêutico ativo que foi aprovado para comercialização para ao menos uma indicação por uma autoridade governamental, por exemplo a Administração Federal de Alimentos e Medicamentos dos EUA (FDA - "Food and Drug Administration") ou a autoridade semelhante em outros países.

[0090] O termo "medicamento de referência" (RLD, "Reference

Listed Drug") é um produto farmacêutico ao qual são comparadas novas versões genéricas para mostrar que são bioequivalentes. 21 CFR 314.3(b)). Também é um produto medicinal ao qual foi concedida autorização de comercialização por um Estado membro da União Europeia ou pela Comissão com base em um dossiê concluído, isto é, com a apresentação de dados pré-clínicos e clínicos qualificados em conformidade com os Artigos 8(3), 10a, 10b ou 10c da Diretiva 2001/83/EC, e ao qual o pedido de autorização de comercialização para um produto medicinal genérico/híbrido se refere, mediante a demonstração de bioequivalência, em geral através da apresentação dos estudos adequados de biodisponibilidade.

[0091] Nos Estados Unidos, uma empresa em busca de aprovação para comercializar um equivalente genérico precisa se referir ao RLD em seu pedido de registro abreviado de novo medicamento (ANDA, "Abbreviated New Drug Application"). Por exemplo, um requerente de ANDA depende da constatação, pela FDA, de que um produto farmacêutico anteriormente aprovado, isto é, o RLD, é seguro e eficaz, e precisa demonstrar, entre outras coisas, que o produto farmacêutico genérico proposto é, de certa maneira, igual ao RLD. Especificamente, com exceções limitadas, um produto farmacêutico para o qual é apresentado um ANDA precisa ter, entre outras coisas, os mesmos um ou mais ingredientes ativos, condições de uso, via de administração, forma de dosagem, potência e (com certas diferenças admissíveis) rotulagem que o RLD. O RLD é o medicamento de referência ao qual o requerente de ANDA precisa mostrar que seu produto farmacêutico com pedido de registro via ANDA é igual no que diz respeito aos um ou mais ingredientes ativos, forma de dosagem, via de administração, concentração, rotulagem e condições de uso, entre outras características. Na versão eletrônica do Orange Book, há uma coluna para RLDs e uma coluna para padrões de referência. Na versão impressa do

Orange Book, os RLDs e os padrões de referência são identificados por símbolos específicos. Para um ANDA com base em uma petição de adequação aprovada (uma petição ANDA), o medicamento de referência geralmente é o fármaco citado como referência na petição de adequação aprovada.

[0092] Um padrão de referência é o produto farmacêutico selecionado pela FDA que um requerente buscando aprovação via ANDA precisa usar ao conduzir um estudo de bioequivalência *in vivo* necessário à aprovação. A FDA geralmente seleciona um único padrão de referência que os requerentes de ANDA precisam usar nos testes de bioequivalência *in vivo*. Normalmente, a FDA selecionará o medicamento de referência como o padrão de referência. No entanto, em alguns casos (por exemplo, onde o medicamento de referência tenha sido retirado da comercialização e a FDA determinou não foi retirado por razões de segurança ou eficácia, e a FDA seleciona um ANDA como o padrão de referência), o medicamento de referência e o padrão de referência pode ser diferentes.

[0093] A FDA identifica medicamentos de referência nas listas de Produto farmacêutico para prescrição, produto farmacêutico de venda livre, e Produto farmacêutico descontinuado. Os fármacos mencionados identificados como medicamentos de referência representam produtos farmacêuticos com os quais um requerente pode contar na busca por aprovação de um ANDA. A FDA pretende atualizar periodicamente os medicamentos de referência identificados nas listas de Produto farmacêutico para prescrição, Produto farmacêutico de venda livre, e Produto farmacêutico descontinuado, conforme seja adequado.

[0094] A FDA também identifica os padrões de referência nas listas de Produto farmacêutico para prescrição e Produto farmacêutico de venda livre. Os medicamentos de referência: identificados como padrões de referência representam o melhor discernimento da FDA no

momento quanto ao elemento de comparação adequado para o propósito de realização de quaisquer estudos de bioequivalência *in vivo* exigidos para a aprovação.

[0095] Em alguns casos, quando a FDA não tiver designado um fármaco mencionado como um medicamento de referência, esse fármaco mencionado pode ser protegido contra a concorrência de genéricos. Se a FDA não tiver designado um medicamento de referência para um produto farmacêutico que o requerente pretende duplicar, o potencial requerente pode solicitar à FDA que designe um fármaco de referência para aquele produto farmacêutico.

[0096] A FDA pode, por sua própria iniciativa, selecionar um novo padrão de referência quando isso for ajudar a garantir que os pedidos de medicamentos genéricos possam ser apresentados e avaliados, por exemplo no caso em que o fármaco mencionado atualmente selecionado como padrão de referência tenha sido retirado do mercado por razões outras que não a segurança e a eficácia.

[0097] A listagem do Orange Book para apalutamida menciona ERLEADA como o medicamento de referência (RLD) e o padrão de referência (RS - "Reference Standard"). A seguir está a listagem do Orange Book para ERLEADA, que pode ser encontrada em <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm>.

Detalhes de produto para NDA 210951

ERLEADA (APALUTAMIDA) 60 MG	Status de comercialização: Prescrição
Ingrediente ativo: APALUTAMIDA Nome proprietário: ERLEADA Forma de dosagem; Via de administração: COMPRIMIDO; ORAL POTÊNCIA: 60 MG Medicamento de referência: Sim Padrão de referência: Sim	

Código TE:

Número do pedido: N210951

Número do produto: 001

Data da aprovação: 14 de fevereiro de 2018

Nome completo do titular do pedido: JANSSEN BIOTECH INC

Status de comercialização: Prescrição

Informação sobre patentes e exclusividade (patent info.cfms? Product No=001&Appl No=210951&Appl type=N)

[0098] Na Europa, os requerentes identificam no formulário de pedido para seu produto medicinal genérico/híbrido, que é igual a um produto farmacêutico registrado via ANDA ou sNDA, o produto medicinal de referência (nome do produto, concentração, forma farmacêutica, MAH ("Marketing Authorization Holder" - detentor da autorização de comercialização), primeira autorização, Comunidade/Estado-membro), o qual é sinônimo de um RLD, do seguinte modo:

1. O produto medicinal que é ou foi autorizado no EEE, usado como a base para demonstrar que expirou o período de proteção de dados definido na legislação farmacêutica europeia. Esse medicamento de referência, identificado com o propósito de cálculo da expiração do período de proteção de dados, pode ser para uma concentração, forma farmacêutica, via de administração ou apresentação diferente do medicamento genérico/híbrido.

2. O produto medicinal, cujo dossiê é mencionado em referência remissiva no pedido para genérico/híbrido (nome do produto, potência, forma farmacêutica, detentor da autorização de comercialização (MAH - "Marketing Authorization Holder"), número da autorização de comercialização). Este medicamento de referência pode ter sido autorizado através de procedimentos distintos e sob um nome diferente do medicamento de referência identificado com o propósito de cálculo da expiração do período de proteção de dados. A informação

sobre o produto desse produto medicinal de referência servirá, em princípio, como base para a informação sobre o produto reivindicada para o produto medicinal genérico/híbrido.

3. O produto medicinal (nome do produto, concentração, forma farmacêutica, MAH, Estado-membro da fonte) usado para o um ou mais estudos de bioequivalência (onde for aplicável).

[0099] As diferentes rotas de aprovação abreviada para produtos farmacêuticos sob o FD&C Act — as rotas de aprovação abreviada descritas na seção 505(j) e 505(b)(2) do FD&C Act (21 U.S.C. 355(j) e 21 U.S.C. 23 355(b)(2), respectivamente).

[0100] De acordo com a FDA (<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM579751.pdf>), cujo conteúdo está aqui incorporado a título de referência, os NDAs e ANDAs podem ser divididos nas quatro seguintes categorias:

(1) Um "NDA independente" é um pedido apresentado sob a seção 505(b)(1) e aprovado sob a seção 505(c) do FD&C Act, que contém relatórios completos das investigações de segurança e eficácia que foram conduzidas pelo, ou para o, requerente, ou às quais o requerente tem um direito de referência ou uso.

(2) Um pedido sob 505(b)(2) é um NDA apresentado sob a seção 505(b)(1) e aprovado sob a seção 505(c) do FD&C Act, que contém relatórios completos das investigações de segurança e eficácia, onde ao menos algumas das informações necessárias para aprovação vêm de estudos não conduzidos pelo, ou para o, requerente, e para as quais o requerente não obteve um direito de referência ou uso.

(3) Um ANDA é um pedido para uma duplicata de um produto farmacêutico anteriormente aprovado que foi submetido e aprovado sob a seção 505(j) do FD&C Act. Um ANDA conta com a FDA considerar que o produto farmacêutico anteriormente aprovado, isto é,

o medicamento de referência (RLD), é seguro e eficaz. Um ANDA precisa, em geral, conter informações para mostrar que o produto genérico proposto (a) é igual ao RLD em relação aos um ou mais ingredientes ativos, condições de uso, via de administração, forma de dosagem, potência e rotulagem (com certas diferenças permitidas), e (b) é bioequivalente ao RLD. Um ANDA não pode ser apresentado se forem necessários estudos para estabelecer a segurança e a eficácia do produto proposto.

(4) Um ANDA peticionado é um tipo de ANDA para um produto farmacêutico que difere do RLD em sua forma de dosagem, via de administração, potência ou ingrediente ativo (em um produto com mais de um ingrediente ativo) e para o qual a FDA determinou, em resposta a uma petição apresentada sob a seção 505(j)(2)(C) do FD&C Act (petição de adequação), que não são necessários estudos para estabelecer a segurança e a eficácia do produto farmacêutico proposto.

[0101] Uma premissa científica subjacente às emendas Hatch-Waxman é que se presume que um produto farmacêutico aprovado em uma ANDA sob a seção 505(j) do FD&C Act seja terapeuticamente equivalente a seu RLD. Os produtos classificados como terapeuticamente equivalentes podem ser substituídos com toda a expectativa de que o produto substituído produzirá o mesmo efeito clínico e perfil de segurança que o produto prescrito, quando administrados a pacientes sob as condições especificadas na rotulagem. Em contraste com um ANDA, um pedido 505(b)(2) permite maior flexibilidade quanto às características do produto proposto. Um pedido 505(b)(2) não será necessariamente classificado como terapeuticamente equivalente ao fármaco mencionado ao qual faz referência ao ocorrer a aprovação.

[0102] O termo "terapeuticamente equivalente a um medicamento de referência" significa que o produto farmacêutico é um equivalente

genérico, isto é, equivalente farmacêutico, do medicamento de referência e, como tal, é classificado como um equivalente terapêutico AB ao medicamento de referência mencionado pelo FDA, pelo qual reais ou potenciais problemas de bioequivalência foram resolvidos com evidências adequadas *in vivo* e/ou *in vitro* suportando a bioequivalência.

[0103] O termo "equivalentes farmacêuticos" significa produtos farmacêuticos em formas de dosagem e uma ou mais vias de administração idênticas, que contêm quantidades idênticas do ingrediente de fármaco ativo idêntico ao do medicamento de referência.

[0104] A FDA classifica como terapeuticamente equivalente aqueles produtos que atendem aos seguintes critérios gerais: (1) são aprovados como seguros e eficazes; (2) são equivalentes farmacêuticos, pois (a) contêm quantidades idênticas do mesmo ingrediente farmacêutico ativo na mesma forma de dosagem e via de administração, e (b) atendem a padrões de compêndio ou outros padrões aplicáveis de potência, qualidade, pureza e identidade; (3) são bioequivalentes, pois (a) não apresentam um problema de bioequivalência conhecido ou potencial, e atendem um padrão *in vitro* aceitável, ou (b) caso apresentem esse problema conhecido ou potencial, é demonstrado que atendem a um padrão de bioequivalência adequado; (4) são adequadamente rotulados; e (5) são fabricados em conformidade com os atuais regulamentos de boas práticas de fabricação.

[0105] O termo "bioequivalente" ou "bioequivalência" significa a ausência de uma diferença significativa na taxa e na extensão à qual o ingrediente ativo ou a porção de ativo nos equivalentes farmacêuticos ou nas alternativas farmacêuticas se torna disponível no sítio de ação do fármaco, quando administrado na mesma dose molar sob condições similares em um estudo adequadamente projetado. A Seção 505 (j)(8)(B) do FD&C Act descreve um conjunto de condições sob as quais um fármaco para teste e um medicamento de referência serão

considerados bioequivalentes:

a taxa e a extensão de absorção do fármaco [para teste] não mostram uma diferença significativa em relação à taxa e à extensão da absorção do fármaco [de referência], quando administrado na mesma dose molar do ingrediente terapêutico, sob condições experimentais similares, seja em dose única ou em múltiplas doses; ou

a extensão de absorção do fármaco [de teste] não mostram uma diferença significativa em relação à extensão da absorção do fármaco [de referência], quando administrado na mesma dose molar do ingrediente terapêutico, sob condições experimentais similares, seja em uma dose única ou em múltiplas doses, e a diferença em relação ao fármaco [de referência] na taxa de absorção do fármaco é intencional, é refletida em sua rotulagem proposta, não é essencial à obtenção das concentrações eficazes de fármaco no organismo em uso crônico, e é considerada clinicamente insignificante para o fármaco.

[0106] Onde estes métodos acima não são aplicáveis (por exemplo, para produtos farmacêuticos que não se destinam a ser absorvidos na corrente sanguínea), podem ser adequados outros métodos de teste *in vivo* ou *in vitro* cientificamente válidos para demonstrar a bioequivalência.

[0107] Por exemplo, a bioequivalência pode ser, às vezes, demonstrada com o uso de um padrão de bioequivalência *in vitro*, especialmente quando esse teste *in vitro* foi correlacionado com dados de biodisponibilidade *in vivo* em seres humanos. Em outras situações, a bioequivalência pode às vezes ser demonstrada através de testes clínicos comparativos ou estudos farmacodinâmicos.

[0108] Os termos "venda" ou "vender" significam transferir um produto farmacêutico, por exemplo uma composição farmacêutica ou uma forma de dosagem oral, de um vendedor para um comprador.

[0109] O termo "oferecer para venda" significa a proposta de uma

venda por um vendedor a um comprador para um produto farmacêutico, por exemplo, uma composição farmacêutica e uma forma de dosagem oral.

Vias de administração e composições farmacêuticas

[0110] Os agentes terapêuticos aqui descritos são administrados de qualquer maneira adequada ou como formulação adequada. As vias adequadas de administração dos agentes terapêuticos incluem, mas não se limitam a, oral e parenteral (por exemplo, intravenosa, subcutânea, intramuscular). Todas as formulações estão em dosagens adequadas à administração a um ser humano. Um resumo das composições farmacêuticas pode ser encontrado, por exemplo, em "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", décima nona edição (Mack Publishing Company, Easton, PA, EUA, 1995); Hoover, John E., "Remington's Pharmaceutical Sciences", Mack Publishing Co., Easton, PA, EUA, 1975; Liberman, H.A. e Lachman, L., Editores, "Pharmaceutical Dosage Forms", Marcel Decker, New York, NY, EUA, 1980; e "Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems", sétima edição (Lippincott Williams & Wilkins, 1999), aqui incorporados a título de referência para esta descrição.

[0111] O termo "quantidade segura e eficaz" se refere a uma quantidade de um ingrediente ativo que produz a resposta biológica ou medicinal desejada no sistema biológico de um indivíduo, sem que os riscos sejam mais significativos que os benefícios dessa resposta, de acordo com a Lei Federal de Alimentos, Medicamentos e Cosméticos dos Estados Unidos (Federal Food, Drug, and Cosmetic Act) conforme alterada (seções 201–902, 52 Estatuto 1040 e seguintes, conforme alteradas; 21 U.S.C. §§ 321–392). A segurança é frequentemente medida por testes de toxicidade para determinar a dose mais alta tolerável ou a dose ótima de um ingrediente farmacêutico ativo necessário para se obter o benefício desejado.

[0112] Os estudos que examinam a segurança também procuram identificar quaisquer potenciais efeitos adversos que possam resultar da exposição ao medicamento. A eficácia é frequentemente medida mediante a determinação quanto a se um ingrediente farmacêutico ativo demonstra um benefício de saúde em comparação com um placebo ou outra intervenção, quando testado em uma situação adequada, como um teste clínico rigidamente controlado.

[0113] O termo "aceitável", no que refere-se a uma formulação, composição ou ingrediente, conforme usado aqui, significa que os efeitos benéficos daquela formulação, composição ou ingrediente sobre a saúde geral do ser humano do sexo masculino sendo tratado superam substancialmente seus efeitos negativos, caso exista algum.

[0114] Em algumas modalidades, a administração de uma quantidade segura e eficaz do antiandrogênico resulta em não mais que um evento adverso de grau 2. Em outras modalidades, a administração de uma quantidade segura e eficaz de antiandrogênico resulta em não mais que um evento adverso de grau 3. Em outras modalidades, a administração de uma quantidade segura e eficaz de antiandrogênico resulta em não mais que um evento adverso de grau 4.

[0115] Em algumas modalidades, o antiandrogênico está presente em uma forma sólida de dosagem oral. Em algumas modalidades, o antiandrogênico é formulado como um comprimido. Em algumas modalidades, o antiandrogênico é apalutamida. Em algumas modalidades, o antiandrogênico é enzalutamida. As formas sólidas de dosagem oral contendo ou apalutamida ou enzalutamida podem ser fornecidas sob a forma de cápsulas de gelatina mole, conforme revelado nos documentos WO2014113260 e CN104857157, cada um dos quais está aqui incorporado, a título de referência, ou sob a forma de comprimidos, conforme revelado nos documentos WO2016090098, WO2016090101, WO2016090105, e WO2014043208, cada um dos quais está

aqui incorporado, a título de referência. As técnicas adequadas para preparar formas sólidas de dosagem oral da presente invenção são descritas em "Remington's Pharmaceutical Sciences", 18ª Edição, editada por AR. Gennaro, 1990, Capítulo 89, e em "Remington - The Science, and Practice of Pharmacy", 21ª edição, 2005, Capítulo 45.

[0116] Para preparar as composições farmacêuticas da presente invenção, o ingrediente farmacêutico ativo é intimamente misturado a um veículo farmacêutico de acordo com as técnicas convencionais de composição farmacêutica, veículo esse que pode assumir uma ampla variedade de formas, dependendo da forma de preparação desejada para administração (por exemplo, oral ou parenteral). Veículos farmacêuticamente adequados aceitáveis são bem conhecidos na técnica. As descrições de alguns desses veículos farmacêuticamente aceitáveis podem ser encontradas em "The Handbook of Pharmaceutical Excipients", publicado pela Associação Farmacêutica Americana (American Pharmaceutical Association) e pela Sociedade Farmacêutica da Grã Bretanha (Pharmaceutical Society of Great Britain).

[0117] Em preparações orais sólidas como, por exemplo, pós secos para reconstituição ou inalação, grânulos, cápsulas, comprimidos oblongos, cápsulas de gel, pílulas e comprimidos (cada qual incluindo formulações com liberação imediata, liberação temporizada e liberação sustentada), veículos e aditivos adequados incluem mas não se limitam a diluentes, agentes de granulação, lubrificantes, aglutinantes, gli-dantes, agentes de desintegração e similares. Devido a sua facilidade de administração, os comprimidos e as cápsulas representam a forma unitária de dosagem oral mais vantajosa, caso no qual são obviamente empregados veículos farmacêuticos sólidos. Se desejado, os comprimidos podem ser revestidos com açúcar, revestido com gelatina, revestidos com filme ou com revestimento entérico por meio de técnicas-padrão.

[0118] De preferência, essas composições estão em formas de dosagem unitárias, como comprimidos, pílulas, cápsulas, pós secos para reconstituição ou inalação, grânulos, pastilhas, soluções ou suspensões estéreis, aerossóis medidos ou aspersores líquidos, gotas ou supositórios para administração por via oral, via intranasal, sublingual, intraocular, transdérmica, retal, vaginal, por inalador de pó seco ou outros meios de inalação ou insuflação.

[0119] Essas formulações são fabricadas por meio de técnicas de formulação convencionais. Para preparar composições farmacêuticas sólidas, como comprimidos, o ingrediente ativo principal é misturado a um veículo farmacêutico, por exemplo, ingredientes convencionais para formação de comprimidos, como diluentes, aglutinantes, adesivos, desintegradores, lubrificantes, antiaderentes e glidantes. Os diluentes adequados incluem, mas não se limitam a, amido (isto é, amido de milho, trigo ou batata, que pode ser hidrolisado), lactose (granulada, seca por atomização ou anidra), sacarose, diluentes baseados em sacarose (açúcar de confeitiro; sacarose mais cerca de 7 a 10 por cento, em peso, de açúcar invertido; sacarose mais cerca de 3 por cento, em peso, de dextrinas modificadas; sacarose mais açúcar invertido, cerca de 4 por cento, em peso, de açúcar invertido, cerca de 0,1 a 0,2 por cento, em peso, de amido de milho e estearato de magnésio), dextrose, inositol, manitol, sorbitol, celulose microcristalina (isto é, celulose microcristalina AVICEL disponível junto à FMC Corp.), fosfato dicálcico, sulfato de cálcio diidrato, lactato de cálcio tri-hidrato e similares. Os aglutinantes e adesivos adequados incluem, mas não se limitam a, goma acácia, goma guar, goma tragacanto, sacarose, gelatina, glicose, amido e celulósicos (isto é, metil celulose, carbóxi metil celulose sódica, etil celulose, hidróxi propil metil celulose, hidróxi propil celulose e similares), aglutinantes solúveis ou dispersíveis em água (isto é, ácido algínico e seus sais, silicato de magnésio e alumínio, hidróxi etil ce-

lulose [isto é, TYLOSE disponível junto à Hoechst Celanese], poli(glicol etilênico), polissacarídeos ácidos, bentonitas, polivinilpirrolidona, poli-metacrilatos e amido pregelatinizado) e similares. Os desintegradores adequados incluem, mas não se limitam a, amidos (milho, batata, etc.), glicolatos de amido de sódio, amidos pregelatinizados, argilas (silicato de magnésio e alumínio), celuloses (como celulose microcristalina e carboximetil celulose sódica reticulada), alginatos, amidos pregelatinizados (isto é, amido de milho, etc.), gomas (isto é, ágar, goma guar, goma de alfarrobeira, goma de caraia, pectina e goma tragacanto), polivinilpirrolidona reticulada e similares. Os lubrificantes e antiaderentes adequados incluem, mas não se limitam a, estearatos (magnésio, cálcio e sódio), ácido esteárico, ceras de talco, Stear-O-Wet, ácido bórico, cloreto de sódio, DL-leucina, Carbowax 4000, Carbowax 6000, oleato de sódio, benzoato de sódio, acetato de sódio, lauril sulfato de sódio, lauril sulfato de magnésio e similares. Os glidantes adequados incluem, mas não se limitam a, talco, amido de milho, sílica (isto é, sílica CAB-O-SIL disponível junto à Cabot, sílica SYLOID disponível junto à W.R. Grace/Davison, e sílica AEROSIL disponível junto à Degussa) e similares. Adoçantes e flavorizantes podem ser adicionados a formas de dosagem sólidas mastigáveis para melhorar a palatabilidade da forma de dosagem oral. Adicionalmente, corantes e revestimentos podem ser adicionados ou aplicados à forma de dosagem sólida para facilitar a identificação do fármaco ou para propósitos estéticos. Esses carregadores são formulados com o ativo farmacêutico, a fim de fornecer uma dose exata e adequada do ativo farmacêutico com um perfil de liberação terapêutico.

[0120] Os aglutinantes adequados ao uso nas composições farmacêuticas aqui fornecidas incluem, mas não se limitam a, amidos, celulose e seus derivados (por exemplo, etilcelulose, acetato de celulose, carbóxi metil celulose cálcica, carbóxi metil celulose sódica, metil

celulose, hidróxi propil metil celulose), polivinil 1 pirrolidona, e misturas dos mesmos.

[0121] Exemplos de cargas adequadas para uso nas composições farmacêuticas aqui fornecidas incluem, mas não se limitam a, celulose microcristalina, celulose em pó, manitol, lactose, fosfato de cálcio, amido, amido pré-gelatinizado e misturas dos mesmos.

[0122] O aglutinante ou carga em composições farmacêuticas está tipicamente presente em cerca de 50 a cerca de 99 por cento, em peso, da composição farmacêutica ou da forma de dosagem.

[0123] Os desintegradores podem ser usados nas composições para fornecer comprimidos que se desintegram quando expostos a um ambiente aquoso. Comprimidos que contêm muito desintegrador podem se desintegrar no armazenamento, enquanto aqueles, que têm muito pouco, podem não se desintegrar a uma taxa desejada ou sob as condições desejadas. Dessa forma, uma quantidade suficiente de desintegrador que não seja nem excessiva nem insuficiente para alterar de forma prejudicial a liberação dos ingredientes ativos deve ser usada para formar formas sólidas de dosagem oral. A quantidade de desintegrador usada varia com base no tipo de formulação, e é prontamente discernível para os versados na técnica. As composições farmacêuticas típicas compreendem de cerca de 0,5 a cerca de 15 por cento, em peso, de desintegrador, especificamente de cerca de 1 a cerca de 5 por cento, em peso, de desintegrador. Os desintegradores que podem ser usados nas composições farmacêuticas aqui fornecidas incluem, mas não se limitam a, croscarmelose sódica, crospovidona, glicolato de amido sódico, amido de batata ou tapioca, amido pré-gelatinizado, outros amidos, outras celulosas, gomas e misturas dos mesmos.

[0124] Os lubrificantes que podem ser usados nas composições farmacêuticas aqui fornecidas incluem, mas não se limitam a, esteara-

to de cálcio, estearato de magnésio, óleo mineral, óleo mineral leve, glicerina, sorbitol, poli(glicol etilênico), outros glicóis, ácido esteárico, lauril sulfato de sódio, estearil fumarato de sódio, talco, óleo vegetal hidrogenado (por exemplo, óleo de amendoim, óleo de semente de algodão, óleo de girassol, óleo de gergelim, óleo de oliva, óleo de milho e óleo de soja), estearato de zinco, oleato de etila, laureato de etila, ágar e misturas dos mesmos. Os lubrificantes são tipicamente usados em uma quantidade de cerca de 1 por cento, em peso, das composições farmacêuticas ou formas de dosagem às quais são incorporados.

[0125] As formulações de tablete comprimido podem, opcionalmente, ser revestidas com filme para fornecer cor, proteção contra luz e/ou mascaramento de sabor. Os comprimidos podem também ser revestidos de modo a modular o início, e/ou a velocidade, da liberação no trato gastrointestinal, de modo a otimizar ou maximizar a exposição biológica do paciente ao API.

[0126] As formulações de cápsula dura podem ser produzidas mediante o preenchimento de uma blenda ou granulação de apalutamida ou enzalutamida em envoltórios que consistem, por exemplo, em gelatina ou hipromelose.

[0127] Podem ser produzidas formulações de cápsula de gel macio.

[0128] As composições farmacêuticas destinadas ao uso oral podem ser preparadas a partir de formulações de dispersão sólida e materiais misturados descritos acima, de acordo com os métodos aqui descritos, e outros métodos conhecidos na técnica para a fabricação de composições farmacêuticas. Essas composições podem conter, ainda, um ou mais agentes selecionados do grupo que consiste em agentes adoçantes, agentes flavorizantes, agentes corantes e agentes conservantes para fornecer preparações farmacêuticamente elegantes

e palatáveis.

[0129] Os comprimidos podem conter o ingrediente ativo em mistura com excipientes não tóxicos farmacologicamente aceitáveis que sejam adequados para a fabricação de comprimidos. Esses excipientes podem ser, por exemplo, diluentes inertes, agentes de granuladores e desintegradores, agentes aglutinantes, glidantes, agentes lubrificantes e antioxidantes, por exemplo galato de propila, hidróxi anisól butilado e hidróxi tolueno butilado. Os comprimidos podem ser não revestidos ou podem ser revestidos com filme para modificar sua aparência, ou podem ser revestidos com um revestimento funcional para retardar a desintegração e a absorção no trato gastrointestinal e, assim, fornecer uma ação sustentada durante um período mais longo.

[0130] As formulações para uso oral podem, também, ser apresentadas sob a forma de cápsulas (por exemplo, gelatina dura), sendo que o ingrediente ativo é misturado com um diluente sólido inerte, por exemplo carbonato de cálcio, fosfato de cálcio ou amido, ou sob a forma de cápsulas de gelatina macia, sendo que o ingrediente ativo é misturado com líquidos ou semissólidos, por exemplo óleo de amendoim, parafina líquida, glíderídeos fracionados, tensoativos ou óleo de oliva. As suspensões aquosas contêm os materiais ativos em mistura com excipientes adequados à fabricação de suspensões aquosas. Os pós e grânulos dispersíveis adequados ao preparo de uma suspensão aquosa mediante a adição de água fornecem os ingredientes ativos em mistura com um agente dispersante ou umectante, um agente de suspensão e um ou mais conservantes. Em certas modalidades da invenção, as composições farmacêuticas da invenção incluem um sistema diluente, desintegrador, sal, lubrificante, glidante e revestimento de filme, em concentrações de cerca de 3% p/p a cerca de 58% p/p, de cerca de 4% p/p a cerca de 20% p/p, de cerca de 4% p/p a cerca de 20% p/p, de cerca de 0,5% p/p a cerca de 4% p/p, de cerca de 0%

p/p a cerca de 2% p/p, e de cerca de 1 % p/p a cerca de 5% p/p respectivamente, ou a de cerca de 18% p/p a cerca de 40% p/p, de cerca de 7% p/p a cerca de 15% p/p, de cerca de 7% p/p a cerca de 18% p/p, de cerca de 1,0% p/p a cerca de 3,0%, de cerca de 0,1 % p/p a cerca de 1,0% p/p, e de cerca de 2,0% p/p a cerca de 4,0% p/p, respectivamente. Em certas modalidades, as formulações de dispersão sólida são mescladas a um diluente, um ou mais agentes desintegradores, lubrificantes e glidantes. Uma composição mesclada ou forma de dosagem oral exemplificadora inclui manitol, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, cloreto de sódio, sílica coloidal, fumarato de estearila sódica e estearato de magnésio.

[0131] O desintegrador pode estar presente em uma concentração de cerca de 4% peso/peso a cerca de 20% p/p, ou de cerca de 7% p/p a cerca de 15% p/p. Um sal também pode estar presente, o qual pode ser cloreto de sódio, cloreto de potássio ou uma combinação dos mesmos. A combinação de sais e desintegrador está presente a uma concentração de cerca de 5% p/p a cerca de 35% % p/p da composição farmacêutica final.

[0132] Em certas modalidades, os ingredientes inativos do comprimido de núcleo são: sílica coloidal anidra, croscarmelose sódica, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulose, estearato de magnésio, celulose microcristalina e celulose microcristalina silicificada. Em outras modalidades, os comprimidos são acabados com um revestimento de filme que consiste nos seguintes excipientes: preto de óxido de ferro, amarelo de óxido de ferro, poli(glicol etilênico), poli(álcool vinílico), talco e dióxido de titânio.

[0133] Em outras modalidades, uma única dosagem unitária da composição farmacêutica compreende, consiste em, ou consiste essencialmente em cerca de 60 mg de apalutamida. Em algumas modalidades, são administradas ao ser humano múltiplas doses da compo-

sição farmacêutica em forma de dosagem unitária compreendendo, consistindo em, ou consistindo essencialmente em cerca de 60 mg de apalutamida, por exemplo 4 formas de dosagem unitárias multiparticuladas ou individuais. A dose diária total de apalutamida pode ser de cerca de 240 mg por dia.

[0134] Em algumas modalidades, uma única dosagem unitária da composição farmacêutica compreende, consiste em, ou consiste essencialmente em cerca de 40 mg de enzalutamida. Em algumas modalidades, são administradas ao ser humano múltiplas doses da composição farmacêutica em forma de dosagem unitária compreendendo, consistindo em, ou consistindo essencialmente em cerca de 40 mg de enzalutamida, por exemplo 4 formas de dosagem unitárias multiparticuladas ou individuais. A dose diária total de enzalutamida pode ser de cerca de 160 mg por dia.

[0135] Em ainda outras modalidades, uma única dosagem unitária da composição farmacêutica compreende, consiste em, ou consiste essencialmente em cerca de 300 mg de darolutamida. Em algumas modalidades, são administradas ao ser humano múltiplas doses da composição farmacêutica em forma de dosagem unitária compreendendo, consistindo em, ou consistindo essencialmente em cerca de 300 mg de enzalutamida, por exemplo 2 formas de dosagem unitárias multiparticuladas ou individuais. A dose diária total de darolutamida pode ser de cerca de 1.200 mg por dia.

[0136] Todas as formulações para administração oral estão sob a forma de dosagem adequada para tal administração.

Métodos de dosagem e regimes de tratamento

[0137] Em um aspecto são, descritos, aqui, métodos para tratamento de câncer de próstata não metastático resistente à castração que compreendem, consistem em, ou consistem essencialmente em administrar uma quantidade segura e eficaz de um antiandrogênico a

um ser humano do sexo masculino com um câncer de próstata não metastático resistente à castração, sendo que a apalutamida ou a enzalutamida é administrada por via oral. Em algumas modalidades, o antiandrogênico é administrado diariamente. Em algumas modalidades, o antiandrogênico é administrado duas vezes ao dia. Em algumas modalidades, o antiandrogênico é administrado três vezes ao dia. Em algumas modalidades, o antiandrogênico é administrado quatro vezes ao dia. Em algumas modalidades, a apalutamida é administrada em dias alternados. Em algumas modalidades, o antiandrogênico é administrado semanalmente. Em algumas modalidades, o antiandrogênico é administrado duas vezes por semana. Em algumas modalidades, o antiandrogênico é administrado em semanas alternadas. Em algumas modalidades, o antiandrogênico é administrado por via oral em um cronograma de dosagem diária contínua.

[0138] Em uma modalidade, a dose desejada é convenientemente apresentada em uma dose única, ou em doses divididas administradas simultaneamente (ou ao longo de um curto período de tempo) ou em intervalos adequados, por exemplo como duas, três, quatro ou mais subdoses por dia. Em algumas modalidades, o antiandrogênico é convenientemente apresentado em doses divididas que são administradas simultaneamente (ou ao longo de um curto período de tempo) uma vez ao dia. Em algumas modalidades, o antiandrogênico é convenientemente apresentado em doses divididas que são administradas em porções iguais duas vezes ao dia. Em algumas modalidades, o antiandrogênico é convenientemente apresentado em doses divididas que são administradas em porções iguais três vezes ao dia. Em algumas modalidades, o antiandrogênico é convenientemente apresentado em doses divididas que são administradas em porções iguais quatro vezes ao dia.

[0139] Em algumas modalidades, o antiandrogênico é um antian-

drogênico de segunda geração. Em certas modalidades, o antiandrogênico é enzalutamida ou apalutamida. Em algumas modalidades, o antiandrogênico é enzalutamida. Em algumas modalidades, o antiandrogênico é apalutamida. Em algumas modalidades, o antiandrogênico é darolutamida.

[0140] Em geral, as doses de apalutamida empregadas para o tratamento das doenças ou condições aqui descritas em seres humanos estão tipicamente na faixa de 10 mg a 1.000 mg por dia. Em algumas modalidades, a apalutamida, a enzalutamida ou a darolutamida é administrada oralmente ao ser humano em uma dose de cerca de 30 mg por dia a cerca de 1.200 mg por dia. Em algumas modalidades, a apalutamida é administrada oralmente ao ser humano em uma dose de cerca de 30 mg por dia a cerca de 600 mg por dia. Em algumas modalidades, a apalutamida é administrada por via oral ao ser humano em uma dose de cerca de 30 mg por dia, cerca de 60 mg por dia, cerca de 90 mg por dia, cerca de 120 mg por dia, cerca de 160 mg por dia, cerca de 180 mg por dia, cerca de 240 mg por dia, cerca de 300 mg por dia, cerca de 390 mg por dia, cerca de 480 mg por dia, cerca de 600 mg por dia, cerca de 780 mg por dia, cerca de 960 mg por dia, ou cerca de 1.200 mg por dia.

[0141] Em algumas modalidades, a apalutamida é administrada por via oral ao ser humano em uma dose de cerca de 240 mg por dia. Em algumas modalidades, são administrados ao ser humano mais de 240 mg por dia de apalutamida. Em algumas modalidades, a apalutamida é administrada por via oral ao ser humano em uma dose de cerca de 60 mg quatro vezes ao dia. Em algumas modalidades, a apalutamida é administrada por via oral ao ser humano em um cronograma de dosagem diária contínua.

[0142] Em algumas modalidades, a enzalutamida é administrada por via oral em uma dose de cerca de 160 mg por dia. Em algumas

modalidades, são administrados mais de 160 mg por dia de enzalutamida.

[0143] Em algumas modalidades, a darolutamida é administrada por via oral em uma dose de cerca de 1.200 mg por dia. Em algumas modalidades, são administrados mais de 1.200 mg por dia de darolutamida.

[0144] Em certas modalidades nas quais não se observa a melhoria no estado da doença ou da condição no ser humano, a dose diária de antiandrogênico é aumentada. Em algumas modalidades, um cronograma de dosagem de uma vez ao dia é alterado para um cronograma de dosagem de duas vezes ao dia. Em algumas modalidades, um cronograma de três vezes ao dia é usado para aumentar a quantidade de antiandrogênico que é administrada.

[0145] Em algumas modalidades, a quantidade de antiandrogênico que é dada ao ser humano varia dependendo de fatores como, mas não se limitando a, condição e gravidade da doença ou condição, e a identidade (por exemplo, o peso) do ser humano, e os agentes terapêuticos adicionais específicos que são administrados (se for aplicável).

[0146] Em certas modalidades, a dose de antiandrogênico, por exemplo apalutamida, enzalutamida ou darolutamida é reduzida quando co-administrada com um ou mais dentre:

(a) um inibidor de CYP2C8, de preferência genfibrozila ou clopidogrel; ou

(b) um inibidor de CYP3A4, de preferência cetoconazol ou ritonavir.

[0147] Em algumas modalidades, a apalutamida não é coadministrada com:

(a) medicamentos que sejam metabolizados principalmente por CYP3A4, de preferência darunavir, felodipino, midazolam ou sin-

vastatina;

(b) medicamentos que sejam metabolizados principalmente por CYP2C19, de preferência diazepam ou omeprazol;

(c) medicamentos que sejam metabolizados principalmente por CYP2C9, de preferência varfarina ou fenitoína; ou

(d) medicamentos que sejam substratos de UGT, de preferência levotiroxina ou ácido valproico.

[0148] Em modalidades adicionais, a apalutamida não é coadministrada com:

(a) medicamentos que são substratos de P-gp, de preferência fexofenadina, colquicina, etexilato de dabigatrana ou digoxina; ou

(b) substratos de BCRP/OATP1B1, de preferência lapatinibe, metotrexato, rosuvastatina ou repaglinida.

[0149] Em modalidades adicionais, um ser humano do sexo masculino que tem o dito câncer de próstata não metastático resistente à castração recebeu ao menos uma terapia anterior para o tratamento de câncer, opcionalmente sendo que a terapia anterior para o tratamento de câncer é bicalutamida ou flutamida. Em ainda outras modalidades, um ser humano do sexo masculino que tem o dito câncer de próstata não metastático resistente à castração não teve exposição prévia a tratamento.

Kits/artigos de fabricação

[0150] Para uso nos métodos de uso aqui descritos, também são descritos kits e artigos de fabricação. Esses kits incluem uma embalagem ou um recipiente que é compartimentalizado para receber uma ou mais dosagens das composições farmacêuticas aqui reveladas. Os recipientes adequados incluem, por exemplo, frascos. Em uma modalidade, os recipientes são formados a partir de uma variedade de materiais, como vidro ou plástico.

[0151] Os artigos de fabricação aqui fornecidos contêm materiais

para embalagem. Os materiais de embalagem para uso na embalagem de produtos farmacêuticos incluem, por exemplo, as Patentes US nº 5.323.907, 5.052.558 e 5.033.252. Os exemplos de materiais para embalagem de produtos farmacêuticos incluem, mas não se limitam a, embalagens blister, frascos, tubos, bolsas, recipientes, frascos e qualquer material para embalagem adequado a uma formulação selecionada e a um modo de administração e tratamento concebido.

[0152] Um kit tipicamente inclui rótulos mencionando o conteúdo e/ou instruções de uso, bem como bulas com instruções de uso. Um conjunto de instruções também estará tipicamente incluído.

[0153] Em uma modalidade, um rótulo está no, ou associado ao, recipiente. Em uma modalidade, um rótulo está em um recipiente quando letras, números ou outros caracteres que formam o rótulo estão fixados, moldados ou gravados no próprio recipiente; um rótulo é associado a um recipiente quando está presente no interior de um receptáculo ou suporte que contém também o recipiente, por exemplo sob a forma de uma bula.

[0154] Em uma modalidade, um rótulo é usado para indicar que o conteúdo se destina a ser usado para uma aplicação terapêutica específica. O rótulo também indica instruções para uso do conteúdo, como nos métodos aqui descritos.

[0155] Em certas modalidades, as composições farmacêuticas são apresentadas em uma embalagem ou um dispositivo dispensador que contém uma ou mais formas de dosagem unitária contendo um composto aqui fornecido. A embalagem, por exemplo, contém folha metálica ou plástica, como uma embalagem blister. Em uma modalidade, a embalagem ou o dispositivo dispensador é acompanhado por instruções para administração. Em uma modalidade, a embalagem ou o dispensador é, também, acompanhado de um aviso associado ao recipiente de acordo com a forma prescrita por uma agência governamental

que regula a fabricação, o uso ou a venda de produtos farmacêuticos, aviso esse que reflete a aprovação, pela agência, da forma do fármaco para administração humana ou veterinária. Esse aviso, por exemplo, é o rótulo aprovado pela FDA para fármacos sujeitos à prescrição médica, ou a bula aprovada. Em uma modalidade, as composições contendo um composto aqui fornecido, formuladas em um veículo farmacêutico compatível, também podem preparadas, colocadas em um recipiente adequado e rotuladas para o tratamento de uma condição indicada.

Métodos de venda

[0156] Em um outro aspecto são descritos, aqui, métodos para vender um antiandrogênico que compreendem, consistem em, ou consistem essencialmente em colocar um antiandrogênico no fluxo de comércio, sendo que o dito antiandrogênico inclui uma bula que contém instruções para tratar câncer de próstata de modo seguro e eficaz com o uso do antiandrogênico. Em algumas modalidades, o antiandrogênico é um antiandrogênico de segunda geração. Em algumas modalidades, o antiandrogênico é darolutamida, enzalutamida ou apalutamida. Em algumas modalidades, o antiandrogênico é darolutamida. Em algumas modalidades, o antiandrogênico é enzalutamida. Em algumas modalidades, o antiandrogênico é apalutamida.

[0157] Em aspectos adicionais são descritos, aqui, métodos para vender uma composição farmacêutica contendo antiandrogênico que compreendem, consistem em, ou consistem essencialmente em colocar essa composição farmacêutica no fluxo de comércio, sendo que essa composição farmacêutica inclui uma bula que contém instruções para tratar câncer de próstata de modo seguro e eficaz com o uso de antiandrogênico. Em algumas modalidades, o antiandrogênico é um antiandrogênico de segunda geração. Em algumas modalidades, o antiandrogênico é enzalutamida ou apalutamida. Em algumas modalida-

des, o antiandrogênico é enzalutamida. Em algumas modalidades, o antiandrogênico é apalutamida.

[0158] Em ainda outros aspectos são descritos, aqui, métodos para oferecer para venda um antiandrogênico que compreendem, consistem em, ou consistem essencialmente em oferecer para colocar o antiandrogênico no fluxo de comércio, sendo que o dito antiandrogênico inclui uma bula que contém instruções para tratar câncer de próstata de modo seguro e eficaz com o uso do antiandrogênico. Em algumas modalidades, o antiandrogênico é um antiandrogênico de segunda geração. Em algumas modalidades, o antiandrogênico é darolutamida, enzalutamida ou apalutamida. Em algumas modalidades, o antiandrogênico é darolutamida. Em algumas modalidades, o antiandrogênico é enzalutamida. Em algumas modalidades, o antiandrogênico é apalutamida.

Exemplos

[0159] Esses exemplos são fornecidos apenas para propósitos ilustrativos e não para limitar o escopo das reivindicações aqui fornecidas.

Exemplo 1: Desenvolvimento pré-clínico

[0160] O ARN 509 (apalutamida) é um antiandrogênico de próxima geração que se liga diretamente ao domínio de ligação de ligando do receptor androgênico (RA), prejudicando a translocação nuclear e a ligação a DNA. O mecanismo de ação da apalutamida é através de antagonismo da ação de androgênio e de inibição da translocação nuclear de RA e da ligação do DNA a elementos de resposta ao androgênio, um mecanismo que é distinto daquele do antiandrogênico de primeira geração, bicalutamida. Ao contrário da bicalutamida, a apalutamida não apresenta propriedades agonistas significativas em um modelo *in vitro* de CRPC (por exemplo, células de câncer de próstata que superexpressam RA; células LNCaP/AR). A transcrição gênica

dos genes induzidos por androgênio, PSA e TMPRSS2, é inibida pela apalutamida e resulta na redução, concentração-dependente, dos níveis dessas proteínas *in vitro*. Foi mostrado, também, que a apalutamida reduz a proliferação de células de CRPC, além de aumentar a apoptose e a necrose *in vivo*. Esses efeitos são suportados pela atividade antitumoral da apalutamida observada em modelos tumorais murinos de CRPC. Nesses modelos, a apalutamida mostrou inibição de crescimento do tumor e regressão de tumor dose-dependentes, que foram superiores à bicalutamida. A Figura 1 representa a mudança percentual em volume do tumor e concentrações plasmáticas (círculos preenchidos acima do gráfico em cascata) de bicalutamida e apalutamida no Dia 28.

[0161] A apalutamida é uma molécula de baixa depuração, com um volume de distribuição moderado e alta biodisponibilidade (quando dosada com uma formulação baseada em lipídios). Descobriu-se que a apalutamida tem um turnover muito baixo quando incubada durante até 120 minutos com fração S9 de fígado de rato, de cão e humano, e com microsomas de fígado. Os metabólitos primários *in vivo* foram formados por N-desmetilação e hidrólise de amida na amostra de rato e cão. *In vitro*, o CYP3A4 pode estar parcialmente envolvido no metabolismo da apalutamida.

[0162] A apalutamida e seu metabólito primário ARN000308 (M3) são indutores de CYP2B6 e CYP3A4 humanos em hepatócitos, a concentrações de até 30 μM . A apalutamida é um inibidor moderadamente potente da isoforma CYP2C8 do citocromo P450 humano ($\text{IC}_{50}=13,9 \mu\text{M}$), mas um inibidor fraco das outras principais isoformas ($\text{IC}_{50}>25 \mu\text{M}$); o M3 é também um inibidor fraco das principais isoformas de CYP ($\text{IC}_{50}>25 \mu\text{M}$).

[0163] Foram identificados quatro metabólitos com diferentes proporções entre espécies. Todos os quatro foram avaliados quanto a

seus efeitos no alvo contra o receptor androgênico. Descobriu-se que o metabólito M1 é essencialmente inativo como um antagonista de RA, enquanto os metabólitos M2 e M4 foram aproximadamente 30 vezes menos potentes do que a apalutamida contra o RA. O metabólito M3 foi o mais potente antagonista de AR, mas ainda foi 3 vezes menos potente do que a apalutamida. O metabólito M3 é considerado o metabólito predominante, com uma meia vida de eliminação mais longa que aquela da apalutamida.

[0164] Estudos toxicológicos de dose única e de dose repetida de até 13 semanas de administração foram efetuados em ratos Sprague Dawley (SD) machos e cães Beagle machos (apenas estudos de dose repetida). A administração aguda de 1.000 mg/kg de apalutamida foi bem tolerada em ratos SD, sem qualquer morbidade, mortalidade ou efeitos significativos sobre o peso corporal ou os marcadores bioquímicos séricos.

[0165] Em estudos de toxicologia de dose repetida, a apalutamida foi bem tolerada em doses até 100 mg/kg/dia durante o estudo de 13 semanas em ratos SD e 10 mg/kg/dia em cães Beagle. Nos ratos SD machos, a letalidade foi observada com doses de 150 mg/kg/dia e maiores. A morbidade/mortalidade observada a essas doses ocorreu durante os primeiros 5 dias de administração; no entanto, os animais que sobreviveram a essas doses mais altas pareceram desenvolver uma tolerância para o artigo de teste com exposição prolongada. Os sinais clínicos observados nos animais moribundos foram piloereção, hipotermia, anomalias de respiração, desidratação e atividade diminuída. A causa da morbidade/mortalidade em ratos machos não pode ser determinada por análise patológica. Alterações importantes na patologia clínica em doses de 150 mg/kg/dia ou mais incluíram aumentos significativos no colesterol (mais de 200% em relação aos controles), diminuições nos eritrócitos, na hemoglobina e no hematócrito, e au-

mentos nos reticulócitos, plaquetas, leucócitos, linfócitos, basófilos e aPTT. O aumento do colesterol é atribuído à atividade antiandrogênica da apalutamida, e acredita-se ser responsável pelas alterações hematológicas declaradas. O exame da morfologia dos eritrócitos revelou alterações que eram consistentes com excesso de colesterol sendo transferido para a membrana externa dos eritrócitos, resultando em uma leve anemia hemolítica. Efeitos farmacológicos também foram observados nos órgãos sexuais acessório masculinos (epidídimos, próstata, vesículas seminais e, em menor grau, testículos) em doses de apalutamida tão baixas quanto 50 mg/kg/dia. Outros órgãos-alvo no rato que foram observados com doses de apalutamida de 150 mg/kg/dia ou mais incluíram adrenais (também a 50 mg/kg/dia), fígado, hipófise, tireoide, baço, glândulas salivares, glândula mamária e estômago. Exceto pelas glândulas salivares e pelo estômago, acredita-se também que os efeitos sobre aqueles órgãos se devam ao efeito antiandrogênico apalutamida e, em muitos casos, são específicos para a fisiologia do rato.

[0166] A dosagem de apalutamida uma vez ao dia por gavagem oral durante 13 semanas foi bem tolerada em ratos machos até 100 mg/kg/dia, isto é, a dose mais alta testada. As alterações farmacológicas características de compostos antiandrogênicos foram observadas na glândula adrenal, na glândula pituitária, no baço, na glândula mamária, nas vesículas seminais, nos testículos, na próstata e nos epidídimos, enquanto as mudanças no baço e na medula óssea se correlacionaram com uma leve anemia regenerativa. O nível de dose a 100 mg/kg/dia foi considerado como sendo o nível sem efeitos adversos observáveis (NOAEL - "No Observed Adverse Effect Level") e foi associado a valores de $C_{\text{máx}}$ plasmática em estado estável (dia 91) e $AUC_{0-24\text{ h}}$ de 30,1 µg/mL e 521 µg·h/mL, respectivamente, para o composto-mãe.

[0167] Em cães beagle machos, convulsões necessitando de eutanásia humanizada ocorreram com doses de 25 mg de apalutamida/kg/dia e maiores, de 7 a 14 dias após o início da dosagem. A administração diária de 25 mg/kg/dia de apalutamida resultou em tremores e convulsões em 3 de 8 animais após 1 semana de dosagem. A concentração média de apalutamida no momento da primeira observação de toxicidade ao sistema nervoso central (SNC) foi determinada como sendo de 30,2 µg/ml, a qual era cerca de 4 vezes mais alta que a $C_{m\acute{a}x}$ média de apalutamida em estado estável (7,55 µg/ml) na dose de 240 mg/dia da Fase 3, medida durante a dosagem de repetição em indivíduos com CRPC. É provável que os ataques convulsivos observados em cães com doses muito altas sejam o resultado do antagonismo funcional da apalutamida ao receptor de GABA_A. Isso é semelhante ao que foi observado com outros antagonistas de RA de segunda geração. A dose de 10 mg/kg/dia foi considerada o NOAEL no estudo de 28 dias, e foi associada a uma $C_{m\acute{a}x}$ de apalutamida de 13,2 µg/mL e uma AUC₀₋₂₄ de 290 µg•h/mL. Outras alterações de patologia clínica e órgãos-alvo foram limitadas a aumentos no colesterol (até 50%, em comparação com os controles) e efeitos sobre os epidídimos, a próstata e os testículos em todas as doses testadas, e atribuídas ao efeito antiandrogênico da apalutamida.

[0168] A administração oral de cápsula de apalutamida uma vez ao dia durante 13 semanas foi bem tolerada em cães machos até 10 mg/kg/dia, isto é, a dose mais alta testada. Alterações patológicas macroscópicas e microscópicas e mudanças no peso dos órgãos, características de compostos antiandrogênicos, foram observadas na glândula pituitária, na próstata, nos testículos e nos epidídimos; essas alterações eram reversíveis e eram atribuíveis ao esperado efeito farmacológico da apalutamida. Com base no baixo desempenho do peso corporal no grupo que recebeu 10 mg/kg/dia, a dose de 5 mg/kg/dia foi

considerada como sendo a NOAEL. Os correspondentes valores em estado estável (Dia 91) de $C_{\text{máx}}$ plasmática e $AUC_{0-24 \text{ h}}$ foram 10,3 µg/mL e 202 µg•h/mL, respectivamente, para o composto-mãe.

Exemplo 2: Um estudo de fase III multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo do ARN-509 em homens com câncer de próstata não metastático (M0) resistente à castração

Objetivo principal

[0169] Demonstrar a superioridade em MFS de homens com NM-CRPC de alto risco (isto é, um PSADT de ≤ 10 meses) tratados com apalutamida versus placebo.

Objetivos secundários

[0170] Comparar os seguintes parâmetros em homens com NM-CRPC tratados com apalutamida versus placebo: tempo até a metástase (TTM); sobrevida livre de progressão (PFS); tempo até a progressão sintomática; sobrevida global (SG); tempo até o início de quimioterapia citotóxica; e segurança e tolerabilidade.

Outros objetivos

- Comparar resultados relatados por pacientes (PROs - "Patient-Reported Outcomes") sobre qualidade de vida relacionada à saúde e sintomas específicos do câncer de próstata.
- Comparar o uso de recursos médicos (MRU - "Medical Resource Utilization") para homens com NM-CRPC de alto risco tratados com apalutamida versus placebo.
- Comparar a taxa de resposta a PSA para homens com NM-CRPC de alto risco tratados com apalutamida versus placebo.
- Comparar o tempo até a progressão de PSA para homens com NM-CRPC de alto risco tratados com apalutamida versus placebo.
- Comparar a sobrevida livre de progressão com a primeira terapia subsequente (PFS2) para homens com NM-CRPC de alto risco

tratados com apalutamida versus placebo.

- Avaliar a farmacocinética (PK) populacional da apalutamida.
- Avaliar o efeito da apalutamida sobre a repolarização ventricular em um subconjunto de pacientes provenientes de clínicas selecionados.
- Avaliar biomarcadores exploratórios preditivos da resposta e da resistência ao tratamento com apalutamida.

Planejamento de estudo

[0171] Este foi um estudo de Fase 3 multinacional, randomizado, duplo-cego e controlado com placebo da apalutamida em comparação ao placebo em indivíduos com NM-CRPC de alto risco. O estudo consistiu em uma Fase de triagem de até 35 dias antes da randomização para estabelecer a elegibilidade e documentar as medições basais, uma Fase de tratamento duplo-cega (ciclos de tratamento de 28 dias; dosagem contínua), e uma Fase de acompanhamento de longo prazo para monitorar PFS, estado de sobrevida, terapia subsequente para câncer de próstata, PRO e MRU. Um total de 1.207 pacientes com NM-CRPC foram randomizados em uma razão de 2:1 (806 indivíduos no braço de apalutamida e 401 indivíduos no braço de placebo) para receber ou apalutamida via oral a uma dose de 240 mg uma vez ao dia, em combinação com ADT (castração médica ou castração cirúrgica), ou placebo com ADT em um teste clínico multicêntrico duplo-cego (Estudo 1). Uma representação diagramática do design do estudo é apresentada na Figura 2. A randomização foi estratificada conforme exposto a seguir:

- PSADT: ≤ 6 meses versus > 6 meses;
- Uso de agente poupador ósseo: Sim versus Não; e
- Doença locorregional: N0 vs. N1 (isto é, doença nodal).

[0172] Para assegurar uma determinação exata e consistente de

PSADT, o Sistema interativo de resposta de voz (IVRS - "Interactive Voice Response System") forneceu cálculos de PSADT (com o uso de um modelo de regressão linear do logaritmo natural de PSA e tempo), com base em valores de PSA por data informada pelos sítios antes da randomização. Os fatores relacionados ao uso do agente poupador ósseo e à doença local-regional foram informados pela equipe dos sítios no momento da randomização. A desocultação da atribuição de tratamento durante o estudo por razões de segurança não emergenciais ocorreu para 2 indivíduos.

[0173] Os pacientes recrutados tinham um tempo de duplicação de antígeno prostático específico (PSADT) ≤ 10 meses. Todos os pacientes que não foram cirurgicamente castrados receberam ADT continuamente ao longo do estudo. Setenta e três por cento (73%) dos pacientes receberam tratamento anterior com um antiandrogênico de primeira geração; 69% dos pacientes receberam bicalutamida e 10% dos pacientes receberam flutamida. Não foram permitidos corticosteroides sistêmicos ao entrar no estudo. Os resultados de PSA foram ocultos e não foram usados para descontinuação de tratamento. Os pacientes randomizados para cada braço precisavam continuar o tratamento até a progressão da doença definida por meio da revisão central independente cega (BICR), iniciação de novo tratamento, toxicidade inaceitável ou retirada. Após o desenvolvimento de doença metastática distante confirmada por BICR, ofereceu-se aos pacientes ZYTIGA como a opção para o primeiro tratamento subsequente após a descontinuação do tratamento em estudo.

População de estudo

[0174] Homens com 18 anos de idade ou mais, que não tinham qualquer evidência radiográfica de metástases distantes detectáveis, conforme determinado por BICR antes da entrada no estudo, eram elegíveis para o estudo.

Critérios de inclusão:

[0175] Os indivíduos inscritos neste estudo precisavam cumprir os seguintes critérios-chave para aceitação:

- adenocarcinoma da próstata histologicamente ou citologicamente confirmado, sem diferenciação neuroendócrina ou características de células pequenas, com alto risco para desenvolvimento de metástases, definido como PSADT ≤ 10 meses. O PSADT é calculado com o uso de ao menos 3 valores de PSA obtidos durante ADT contínua;

- Câncer de próstata resistente à castração demonstrado durante a ADT contínua, definido como 3 elevações de PSA com ao menos 1 semana de intervalo, com o último PSA >2 ng/mL;

- Cirurgicamente ou quimicamente castrado, com níveis de testosterona de <50 ng/dl. Se o paciente é quimicamente castrado, dosagem contínua com um análogo de GnRH precisa ter sido iniciada ao menos 4 semanas antes da randomização, e precisa ser continuada durante todo o estudo para manter níveis de testosterona similares aos de castrados;

- Os pacientes recebendo tratamento para prevenção de perda óssea com agentes poupadores ósseos indicados para o tratamento de osteoporose em doses e cronograma posológico adequado para o tratamento de osteoporose (por exemplo, denosumab [PROLIA], ácido zoledrônico [RECLAST]) precisam estar em doses estáveis durante ao menos 4 semanas antes da randomização;

- Pacientes que receberam um antiandrogênico de primeira geração (por exemplo, bicalutamida, flutamida, nilutamida) precisam ter um período de ao menos 4 semanas de eliminação antes da randomização, E precisam apresentar doença em continuação (PSA), em progressão (um aumento no PSA) após a eliminação;

- Resolução de todos os efeitos tóxicos agudos da terapia

ou procedimento cirúrgico anterior para Grau 1 ou valor basal, antes da randomização;

- Função adequada dos órgãos;
- Documento de consentimento informado assinado e datado indicando que o paciente (ou seu representante legalmente aceitável) foi informado de todos os aspectos pertinentes do teste antes da randomização.

Critérios de exclusão:

[0176] Indivíduos não foram inscritos no estudo se fosse determinado, mediante exame pré-estudo, que eles atendiam aos seguintes critérios-chave:

- Presença de metástases distantes confirmada por BICR, inclusive no sistema nervoso central (SNC) e envolvimento das vértebras ou das meninges, ou histórico de metástases distantes. Exceção: Nódulos linfáticos pélvicos <2 cm no eixo curto (N1) situados abaixo da bifurcação ilíaca são permitidos;
- Doença locorregional: sintomática que exige intervenção médica, tais como obstrução urinária moderada ou grave, ou hidronefrose, devido ao tumor primário (por exemplo, obstrução tumoral do trigono da bexiga);
- Tratamento anterior com antiandrogênicos de próxima geração (por exemplo, enzalutamida);
- Tratamento anterior com inibidores de CYP17 (por exemplo, acetato de abiraterona, orteronel, galeterona, cetoconazol, aminoglutetimida);
- Quimioterapia anterior para câncer de próstata, exceto se administrada no contexto de adjuvante/neoadjuvante;
- Histórico de convulsão ou condição que possa predispor a convulsões (por exemplo, AVC prévio no intervalo de 1 ano antes da randomização, malformação arteriovenosa cerebral, Schwannoma, me-

ningioma ou outras doenças benignas do SNC ou das meninges, que possa necessitar de tratamento com cirurgia ou radioterapia);

- Terapia concomitante com medicamentos conhecidos por diminuir o limiar convulsivo, produtos que possam diminuir os níveis de PSA, corticosteroides sistêmicos ou outros tratamentos experimentais.

- Histórico ou evidência de qualquer uma das seguintes condições:

- Qualquer malignidade anterior (exceto por câncer de pele de células basais ou de células escamosas adequadamente tratado, câncer superficial da bexiga ou qualquer outro câncer in situ atualmente em remissão completa) dentro de 5 anos antes da randomização;

- Qualquer dos seguintes dentro dos 6 meses anteriores à randomização: Angina grave/instável, infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva sintomática, eventos tromboembólicos arteriais ou venosos (por exemplo, embolismo pulmonar, acidente cerebrovascular incluindo ataques isquêmicos transitórios) ou arritmias ventriculares clinicamente significativas;

- Hipertensão não controlada (pressão arterial sistólica ≥ 160 mmHg ou diastólica BP ≥ 100 mmHg). Os pacientes com história de hipertensão não controlada são permitidos, desde a sua pressão arterial esteja controlada por tratamento com anti-hipertensivos;

- Distúrbio gastrointestinal que afete a absorção;

- Infecção ativa, como pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV); e/ou

- Qualquer outra condição que, na opinião do Investigador, prejudicaria a capacidade do paciente para cumprir os procedimentos do estudo.

Remoção de indivíduos da terapia ou avaliação:

[0177] A participação de indivíduos pode ser interrompida antes de

se completar o estudo, por qualquer uma das seguintes razões:

- Progressão da doença (confirmado por BICR);
- Remoção do consentimento pelo indivíduo;
- Qualquer evento adverso que não poderia ser adequadamente controlado com modificações de dose (interrupções mais longas do que 28 dias exigiam discussão com o patrocinador);
- Perdido para acompanhamento;
- Qualquer episódio de convulsão;
- Violação de protocolo exigindo a interrupção do tratamento em estudo;
- Não conformidade com os procedimentos do estudo; e/ou
- Solicitação do patrocinador para o encerramento precoce do estudo.

Características demográficas e basais:

[0178] Dois mil, cento e trinta e dois (2.132) indivíduos assinaram o consentimento informado e foram triados. Mil duzentos e sete (1207) indivíduos foram aleatoriamente selecionados. Dos 925 pacientes que eram inelegíveis, 517 indivíduos foram inelegíveis devido à presença de doença metastática na triagem. As características basais da doença e demográficas do paciente, apresentadas a seguir, foram equilibradas entre os braços de tratamento. A média de idade era de 74 anos (faixa de 48 a 97) e 26% dos pacientes tinham idade de 80 anos ou mais. A distribuição racial dos pacientes foi de 66% caucasianos, 5,6% negros, 12% asiáticos e 0,2% outros. Setenta e sete por cento (77%) dos pacientes em ambos os braços de tratamento tiveram cirurgia ou radioterapia prévias da próstata. Uma maioria dos pacientes tinha um escore de Gleason de 7 ou mais alto (81%). Quinze por cento (15%) dos pacientes tinham nódulos linfáticos pélvicos com <2 cm na entrada do estudo. Todos os pacientes incluídos foram confirmados como sendo não metastáticos mediante revisão central cega de ima-

geamento e tinham um escore de status de desempenho ECOG ("Eastern Cooperative Oncology Group") de 0 ou 1 ao entrar no estudo.

Dosagem e administração

[0179] A apalutamida 240 mg (8 x 30 mg cápsulas moles, em seguida 4 x 60 mg comprimidos) ou placebo correspondente foram tomados por via oral uma vez ao dia com ou sem alimentos. Apenas com as cápsulas de gelatina mole, os indivíduos poderiam mudar para um regime de dosagem de duas vezes ao dia (4 comprimidos a cada período) caso surgissem problemas gastrointestinais com o cronograma de uma vez por dia. Se uma dose de apalutamida/placebo fosse perdida, seria omitida e não compensada. Para efeitos do presente estudo, um ciclo de tratamento consistiu em 4 semanas (28 dias).

[0180] A dose e a frequência de administração do análogo de GnRH como ADT seguiram as informações de prescrição no respectivo rótulo. Poderia ser ajustada a escolha do análogo de GnRH ou a dose, se fosse clinicamente indicado, para atingir e manter as concentrações de testosterona similares aos de castrados (<50 ng/dL).

Modificações de dose

[0181] Interrupções de dose e/ou reduções para um mesmo indivíduo foram autorizadas, desde que não tenham sido atendidos os critérios de descontinuação do estudo.

- Indivíduos com relatos de convulsão relacionada ao tratamento em qualquer grau teriam o fármaco em estudo permanentemente descontinuado.

- Para indivíduos com notificação de eventos adversos relacionados ao tratamento (TEAEs - "Treatment-Related Adverse Events") de Grau 1 a 2, foram instituídas interrupções curtas do tratamento, a critério do Investigador, até que a gravidade da toxicidade diminuísse para Grau 1 ou retornasse ao valor basal. Havendo recorrência de toxicidade, as reduções de dose para o próximo nível mais

baixo seriam autorizadas, de acordo com o critério do Investigador.

- Para indivíduos relatados com TEAEs de Grau 3-4 diferente de convulsão, o fármaco em estudo seria retido até que a gravidade da toxicidade diminuísse até Grau 1 ou retornasse aos valores basais. Havendo recorrência da toxicidade em Grau 3 ou mais alto, a dose de apalutamida seria reduzida até o próximo nível de dose mais baixa.

- Era permitido um máximo de 2 reduções de nível de dose (240 mg a 180 mg; 180 mg a 120 mg).

- Qualquer indivíduo necessitando > 28 dias de atraso no tratamento devido a TEAEs pode ter atendido um dos critérios para descontinuação do tratamento em estudo descrito na Seção 3.3. Reiniciar o tratamento em estudo após > 28 dias de atraso exigia discussão com o patrocinador.

[0182] As doses reduzidas por toxicidades relacionadas ao tratamento em estudo geralmente não poderiam ser novamente aumentadas, porém o aumento de volta ao nível de dose prévio pode ter sido permitido em consulta com o patrocinador (ou responsável pelo projeto).

Terapia anterior e concomitante

[0183] Todo medicamento ou tratamento tomado pelo indivíduo durante o estudo e a razão para a administração seria registrada no CRF. Era obrigatório o tratamento contínuo com um análogo de GnRH ou a castração cirúrgica. Eram permitidos a radiação de último recurso para doença pélvica locorregional e os procedimentos cirúrgicos (por exemplo, resseção transuretral da próstata [TURP - "Transurethral Resection of the Prostate"], colocação de stent uretral e ureteral) para tratar a progressão localizada ou os sintomas. Os detalhes de terapias anteriores relacionadas a câncer de próstata são fornecidos na Tabela 1.

Tabela 1: Resumo geral de terapias anteriores para câncer de próstata; População com intenção de tratar

População ITT	Placebo (401)	Apalutamida (806)	Total (1207)
Terapia anterior para câncer de próstata			
N	401	803	1.204
Cirurgia ou radioterapia	307 (76,6%)	617 (76,6%)	924 (76,6%)
Apenas cirurgia	69 (17,2%)	159 (19,7%)	228 (18,9%)
Apenas radioterapia	85 (21,2%)	157 (19,5%)	242 (20,0%)
Tanto cirurgia como radioterapia	153 (38,2%)	301 (37,3%)	454 (37,6%)
Terapia hormonal			
GnRHa	400 (99,8%)	801 (99,4%)	1.201 (99,5%)
Antiandrogênico de primeira geração	387 (96,5%)	780 (96,8%)	1.167 (96,7%)
Orquiectomia	290 (72,3%)	592 (73,4%)	882 (73,1%)
Outros	24 (6,0%)	47 (5,8%)	71 (5,9%)
Quimioterapia	9 (2,2%)	17 (2,1%)	26 (2,2%)
Outros	7 (1,7%)	17 (2,1%)	24 (2,0%)
	32 (8,0%)	64 (7,9%)	96 (8,0%)

[0184] As medicações concomitantes comuns, relatadas para 50% ou mais dos indivíduos, incluíam analgésicos (apalutamida: 61%; placebo: 57%), agentes que atuam sobre o sistema renina-angiotensina (apalutamida: 55%; placebo: 50%) e agentes modificadores de lipídios (apalutamida: 50%; placebo: 51%).

Terapias proibidas

[0185] Medicamentos conhecidos por diminuir o limiar para convulsões ou causar convulsões, ou ambos, foram proibidos durante o tratamento em estudo. Outros medicamentos proibidos (de acordo com os critérios de exclusão) incluíam produtos herbais (por exemplo, "saw palmetto" (*Serenoa repens*)) e produtos não herbais que possam diminuir os níveis de PSA; corticosteroides sistêmicos (oral/IV/IM), exceto por aqueles de uso em curto prazo (≤ 4 semanas); qualquer outro tratamento experimental; e agentes indicados para a prevenção de eventos relacionados ao esqueleto em pacientes com tumores sólidos (por

exemplo denosumabe [XGEVA]). Foi permitido o uso de agentes para prevenção da osteoporose (por exemplo, denosumabe [PROLIA]) durante o estudo. O uso de inibidores de 5- α redutase, estrogênios e de qualquer outra terapia anticâncer precisaria ser interrompido ao menos 4 semanas antes da inscrição no estudo.

Terapias restritas

[0186] Os investigadores foram informados do potencial para interações de fármacos da apalutamida com medicamentos concomitantes, particularmente indutores potentes da CYP3A4 ou fármacos com um índice terapêutico estreito que são metabolizados pelo CYP3A4 (apalutamida é um indutor do CYP3A4) e inibidores potentes do CYP2C8 (por exemplo, genfibrozila). O potencial para interação medicamentosa entre a apalutamida e a varfarina não era conhecido. Se um indivíduo estivesse tomando varfarina, os investigadores foram aconselhados a reavaliar a protrombina (PT)/razão normalizada internacional (INR), conforme clinicamente indicado, e ajustar a dose de varfarina em conformidade. Adicionalmente, devido a possíveis mecanismos de resistência, o uso concomitante de corticosteroides sistêmicos durante o tratamento em estudo não era recomendado; foi permitido o uso a curto prazo (≤ 4 semanas) se clinicamente indicado, porém seu uso precisava ser reduzido o mais rapidamente possível.

Modificação da dose de apalutamida

[0187] A maioria dos indivíduos eram capazes de tolerar a dose total prescrita do medicamento em estudo, com 79% dos indivíduos no braço de apalutamida e 85% dos indivíduos no braço do placebo não tendo recebido quaisquer alterações na dose. Ocorreram mais reduções de dose relatadas para indivíduos no braço de apalutamida (21%), em comparação com o braço do placebo (15%). Mais indivíduos no braço de apalutamida tiveram uma redução da dose, em comparação com o braço do placebo (8,2% vs. 3,5%), enquanto pro-

porções similares de indivíduos de ambos os braços de tratamento tiveram duas reduções de dose (13% vs. 11%, respectivamente). A razão mais comum para redução da dose para os indivíduos no braço de apalutamida foi a ocorrência de evento adverso (braço de apalutamida: 11% vs. braço do placebo: 3,3%), enquanto "outros" foi a razão mais comum para o braço do placebo (braço de apalutamida: 9,7%; braço do placebo: 12%). Ocorreram mais interrupções de dose devido a TEAEs relatadas para indivíduos no braço de apalutamida (34%), em comparação com o braço do placebo (19%). Mais indivíduos no braço de apalutamida tiveram uma interrupção da dose, em comparação com o braço do placebo (22% vs. 13%), enquanto proporções similares de indivíduos de ambos os braços de tratamento tiveram duas ou mais interrupções de dose (6,6% vs. 5,3%, respectivamente, para 2 interrupções de dose).

Resultados de eficácia

Análise de eficácia primária: Sobrevida sem metástase

[0188] As análises de eficácia foram executadas usando a população ITT, que incluía 1207 indivíduos aleatoriamente selecionados (806 indivíduos no braço de apalutamida e 401 indivíduos no braço do placebo). O tempo mediana de acompanhamento de sobrevida para todos os indivíduos foi 20,3 meses.

[0189] O desfecho do teste para eficácia primária foi a sobrevida sem metástase (MFS), definida como o tempo desde a randomização até o momento da primeira evidência de metástase distante em osso ou tecido mole confirmada por BICR, ou da morte devido a qualquer causa, o que ocorrer primeiro. Os dados de sobrevida sem metástase para indivíduos sem metástase ou morte foram censurados na data da última avaliação do tumor (ou, se nenhuma avaliação de tumor tiver sido realizada, após a visita de linha de base, na data de randomização). As regras de censura baseadas nas orientações da FDA e do

CHMP foram aplicadas para análise de MFS (mencionado no texto como censura nos EUA ou censura fora dos EUA). O tratamento com apalutamida melhorou significativamente a MFS.

[0190] O aparecimento de novas lesões metastáticas denotou a progressão da doença. Para novas lesões ósseas detectadas em varreduras ósseas, uma segunda modalidade de imageamento (por exemplo, CT ou MRI) foi necessária para confirmar a progressão.

[0191] A apalutamida diminuiu em 72% o risco de metástase distante ou morte. A MFS mediana para apalutamida foi de 41 meses e foi de 16 meses para o placebo (veja as Figuras 3 e 4). O efeito de tratamento da apalutamida sobre a MFS foi favorável em todos os subgrupos, e foi consistente com os resultados para a população total. A análise não estratificada de MFS por BICR para todos os indivíduos e subgrupos é apresentada na Figura 4. É digno de nota que a MFS para indivíduos com um tempo de duplicação de PSA ≤ 6 meses (HR=0,29) foi consistente com resultados para indivíduos com um tempo de duplicação de PSA >6 meses (HR=0,30) e com resultados para a população total do estudo (HR=0,30; análise não estratificada). Adicionalmente, é notado também um benefício em todos os subgrupos de idade, tanto em subgrupos N0 como N1, e indivíduos com 1 ou ≥ 2 terapias hormonais anteriores.

Análise do desfecho secundário

[0192] Os pacientes tratados com apalutamida e ADT mostraram melhoria significativa em relação aos tratados com ADT isoladamente para os seguintes desfechos secundários de tempo até a metástase (TTM), sobrevida livre de progressão (PFS) e tempo até a progressão sintomática. Além disso, a sobrevida global (SG) e o tempo para início de quimioterapia citotóxica também foram melhorados (consulte a Tabela 2).

Tabela 1: Resumo da análise de eficácia			
Desfecho do teste	Apalutamida (n=806) Mediana (meses)	Placebo (n=401) Mediana (meses)	HR (IC de 95%) valor p ¹
Sobrevida sem metástase (MFS)	40,5	16,2	0,28 (0,23 a 0,35) < 0,0001
Tempo até a metástase (TTM)	40,5	16,6	0,27 (0,22 a 0,34) < 0,0001
Sobrevida livre de progressão (PFS);	40,5	14,7	0,29 (0,24 a 0,36) < 0,0001
Tempo até a progressão sintomática	NA	NA	0,45 (0,32 a 0,63) < 0,0001 ²
Sobrevida global (SG)	NA	39,0	0,70 (0,47 a 1,04) 0,0742
Tempo até o início de quimioterapia citotóxica	NA	NA	0,44 (0,29 a 0,66) < 0,0001
NA = não atingido Valor de p proveniente do teste de classificação logarítmica estratificado Valor real de p – 0,00000356; portanto, o limite da eficácia de tipo OBF de 0,00008 é cruzado na análise provisória para Progressão sintomática			

[0193] O tratamento com apalutamida diminuiu significativamente o risco de progressão sintomática em 55%, em comparação ao placebo. O valor p observado (0,00000356) cruzou o limite de eficácia de O'Brien Fleming (OBF) (p=0,00008) para significância. (consulte a Tabela 2 e a Figura 5).

[0194] A sobrevida global foi mais longa para apalutamida do que para placebo, com uma taxa de risco (HR) de 0,700 (IC de 95%: 0,472, 1,038). O valor p foi de 0,0742, o que não satisfaz o valor pré-especificado para significância estatística.

[0195] Trinta e nove por cento (39%) dos pacientes tratados com apalutamida e 70% dos pacientes tratados com placebo descontinuaram o tratamento em estudo. Uma proporção maior (80%) de pacientes tratados com placebo recebeu terapia subsequente, em comparação com os pacientes tratados com apalutamida (56%). A sobrevida pós-progressão (PFS-2, definida como o tempo até a progressão da

doença, após a primeira terapia subsequente ou morte), foi mais longa para pacientes tratados com apalutamida, em comparação com aqueles tratados com placebo (HR=0,489; IC de 95%: 0,361, 0,662; $p < 0,0001$).

Resultados de segurança

Conjuntos de dados analisados

[0196] Resumos de eventos adversos e outros dados de segurança são baseadas na População de Segurança que compreende os 1.201 indivíduos que receberam ao menos 1 dose ou de apalutamida ou de placebo (803 indivíduos no braço de apalutamida e 398 indivíduos no braço do placebo).

Eventos adversos

[0197] As reações adversas mais comuns ($\geq 15\%$) relatadas no estudo clínico randomizado que ocorreram mais comumente ($>2\%$) no braço de apalutamida foram fadiga, erupção cutânea, perda de peso, artralgia e queda. As descontinuações devido a eventos adversos foram relatadas para 11% dos pacientes tratados com apalutamida e 7% dos pacientes tratados com placebo. Não houve diferenças estatisticamente significativas observadas na alteração da análise de nível basal da avaliação funcional de terapia para câncer de próstata (FACT-P - "Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate") para o escore total ou qualquer das subescalas entre pacientes tomando apalutamida adicionada a ADT versus placebo com ADT. No momento da análise, 61% dos pacientes ainda estavam tomando apalutamida e 30% dos pacientes ainda estavam tomando placebo. A Tabela 3 mostra reações adversas no braço de apalutamida que ocorreram com um aumento absoluto de 2% na frequência, em comparação ao placebo, ou que foram eventos de interesse especial.

Tabela 3: Reações adversas devido à apalutamida no Estudo 1				
Classe de órgão/sistema Reação adversa	Apalutamida N=803		Placebo N=398	
	Todos os graus %	Grau 3 a 4 %	Todos os graus %	Grau 3 a 4 %
Distúrbios gerais e condições do local de administração				
Fadiga ⁴	30,4	0,9	21,1	0,3
Distúrbios dos tecidos musculoesqueléticos e conjuntivos				
Artralgia ⁴	15,9	0	7,5	0
Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos				
Erupção cutânea ¹	23,8	5,2	5,5	0,3
Prurido ⁴	6,2	0,2	1,5	0
Distúrbios do sistema nervoso				
Convulsões	0,2	0	0	0
Distúrbios de metabolismo e nutrição				
Hipercolesterolemia	6,1	0	1,5	0
Hipertrigliceridemia	3,5	0,6	0,8	0,3
Lesão, envenenamento e complicações de procedimento				
Fratura ²	11,7	2,7	6,5	0,8
Queda ⁴	15,6	1,7	9,0	0,8
Investigações				
Perda de peso ⁴	16,1	1,1	6,3	0,3
Transtornos endócrinos				
Hipotireoidismo ³	8,1	0	2,0	0
<p>Inclui erupção cutânea, erupção cutânea máculo-papular, erupção cutânea generalizada, urticária, erupção cutânea pruriginosa, erupção cutânea macular, conjuntivite, eritema multiforme, erupção cutânea papular, esfoliação da pele, erupção cutânea genital, erupção cutânea eritematosa, estomatite, erupção medicamentosa, ulceração bucal, erupção cutânea pustular, bolhas, pápulas, penfigoide, erosão da pele e erupção cutânea vesicular</p> <p>Inclui fratura de costela, fratura de vértebra lombar, fratura de compressão da coluna vertebral, fratura espinhal, fratura do pé, fratura do quadril, fratura do úmero, fratura de vértebra torácica, fratura de membro superior, fratura de sacro, fratura de mão, fratura de púbis, fratura de acetábulo, fratura de tornozelo, fratura de compressão, fratura de cartilagem costal, fratura de ossos faciais, fratura de membros inferiores, fraturas osteoporóticas, fratura de pulso, fratura de avulsão, fratura de fíbula, fratura de cóccix, fratura pélvica, fratura do rádio, fratura do esterno, fratura por estresse, fratura traumática, fratura de vértebras cervicais, fratura de colo femoral, fratura de tíbia</p> <p>Inclui hipotireoidismo, aumento do nível de hormônio tireoestimulante no sangue, diminuição da tiroxina, tireoidite autoimune, diminuição da tiroxina livre, diminuição da triiodotironina</p> <p>Não existem definições de Grau 4 para estas reações</p>				

1. Erupção cutânea

[0198] A erupção cutânea associada à apalutamida foi mais comumente descrita como macular ou máculo-papular. Os eventos ad-

versos de erupção cutânea foram relatados para 24% dos pacientes tratados com apalutamida versus 5,5% dos pacientes tratados com placebo. As erupções cutâneas de Grau 3 (definidas como cobrindo > 30% área superficial do corpo [BSA - "body surface area"]) foram relatadas no tratamento com apalutamida (5,2%) versus placebo (0,3%). Não foram relatados eventos de necrólise epidérmica tóxica (TEN - "toxic epidermal necrolysis") ou de síndrome de Stevens-Johnson (SJS).

[0199] O aparecimento de erupção cutânea ocorreu a uma mediana de 82 dias de tratamento com apalutamida, e se resolveu dentro de uma mediana de 60 dias a contar do aparecimento da erupção cutânea para 81% dos pacientes. Os medicamentos usados incluíam corticoesteroides tópicos, corticoesteroides sistêmicos e anti-histamínicos orais. Entre os pacientes com erupção cutânea, a interrupção da dose ocorreu em 28% e a redução da dose ocorreu em 12%. A erupção cutânea reincidiu em cerca de metade dos pacientes que foram novamente provocados, sem reações alérgicas graves. A erupção cutânea levou à suspensão do tratamento com apalutamida em 9% dos pacientes que apresentaram erupção cutânea.

2. Quedas e fraturas

[0200] Foi relatada fratura para 11,7% dos pacientes tratados com apalutamida e para 6,5% dos pacientes tratados com placebo. Metade dos pacientes apresentaram uma queda dentro de 7 dias antes do evento de fratura, em ambos os grupos de tratamento. Foram relatadas quedas para 15,6% dos pacientes tratados com apalutamida versus 9,0% dos pacientes tratados com placebo.

3. Hipotireoidismo

[0201] Foi relatado hipotireoidismo para 8,1% de pacientes tratados com apalutamida e para 2,0% dos pacientes tratados com placebo, com base em avaliações de hormônio tireoestimulante (TSH) a cada 4

meses. Não ocorreram eventos adversos de Grau 3 ou 4. O hipotireoidismo ocorreu em 28% dos pacientes já medicados com terapia de reposição para tireoide no braço de apalutamida, e em 5,9% dos pacientes no braço do placebo. Em pacientes não submetidos a terapia de reposição para tireoide, o hipotireoidismo ocorreu em 5,7% dos pacientes tratados com apalutamida e 0,8% dos pacientes tratados com placebo. A terapia de reposição para tireoide, quando clinicamente indicada, precisa ser iniciada ou ajustada quanto à dose.

4. Anormalidades laboratoriais

[0202] Foi relatada hipercolesterolemia para 6,1% dos pacientes tratados com apalutamida e para 1,5% dos pacientes tratados com placebo. Foi observada hipertrigliceridemia para 3,5% dos pacientes tratados com apalutamida e para 0,8% dos pacientes tratados com placebo.

Conclusão

[0203] A apalutamida em combinação com ADT mostrou eficácia superior em comparação com ADT sozinho para pacientes com NM-CRPC. A apalutamida mais ADT melhorou significativamente MFS, TTM, PFS e o tempo até a progressão sintomática, em comparação com ADT sozinho. Embora os dados de sobrevida ainda não estejam maduros no momento desta análise para MFS, o tratamento com apalutamida mais ADT resultou em SG favorável em comparação com ADT sozinho. Adicionalmente, foi observado um resultado convincente para o tempo até o início de quimioterapia citotóxica. Aprimoramentos significativos foram consistentemente observados através de desfechos clinicamente relevantes, incluindo taxa de resposta de PSA, tempo para progressão de PSA, e sobrevivência livre de progressão durante a primeira terapia subsequente (" PFS2). Não houve efeito prejudicial ou agravamento de sintomas que afetasse a qualidade de vida a partir da adição de apalutamida ao ADT, nesta população de homens

com NM-CRPC, os quais são geralmente assintomáticos. Exceto por pequenos aumentos numérica em erupção cutânea, queda, fratura e hipotireoidismo, quando ajustada para exposição, a apalutamida em combinação com ADT não apresentou um aumento clinicamente significativo na incidência de TEAEs, em comparação com indivíduos que receberam ADT sozinho. A maioria dos TEAEs relatados foram de Grau 1 ou 2 e não foram dose-limitantes.

[0204] Os eventos de Grau 3 foram tratáveis, estando amplamente relacionados a hipertensão (em ambos os braços de tratamento) e erupção cutânea (como um termo agrupado) no braço de apalutamida, com uma baixa taxa de interrupção do tratamento devido a TEAEs em ambos os braços de tratamento (11% no braço de apalutamida, em comparação a 7% no braço de placebo). Coletivamente, os dados demonstram um perfil de risco-benefício favorável para o regime de apalutamida + ADT para tratamento de indivíduos com NM-CRPC com alto risco de metástase.

Exemplo 3: Farmacodinâmica e farmacocinética

Farmacodinâmica.

Eletrofisiologia cardíaca

[0205] O efeito da apalutamida 240 mg uma vez por dia sobre o intervalo QT foi avaliado em pacientes com CRPC num estudo de QT dedicado. Não houve diferença maior que 20 ms na alteração média do intervalo QT, em relação aos valores basais, com base no método de correção de Fridericia, ao longo de todos os pontos no tempo em estado estável.

Farmacocinética

[0206] Foi conduzida uma análise de PK da população para apalutamida e seu metabólito ativo. Em seguida à administração repetida uma vez ao dia, a exposição à apalutamida ($C_{\text{máx}}$ e a área sob a curva de concentração [AUC - "area under the curve"]) aumentou de modo

proporcional à dose ao longo do intervalo de dosagem de 30 a 480 mg. Após a administração de 240 mg uma vez ao dia, foi alcançado o estado estável da apalutamida após 4 semanas, e a razão média de acúmulo foi de aproximadamente 5 vezes em relação a uma dose única. Em estado estável, os valores médios (CV%) de $C_{\text{máx}}$ e AUC para apalutamida foram de 6 µg/ml (28%) e 100 µg.h/mL (32%), respectivamente. As flutuações diárias nas concentrações plasmáticas de apalutamida foram baixas, com razão média pico-vale de 1,63. Um aumento na depuração aparente (CL/F) foi observado com repetição de dosagem, provavelmente devido à indução do metabolismo da própria apalutamida.

[0207] Em estado estável, a média (CV%) de $C_{\text{máx}}$ e os valores de AUC para o principal metabólito ativo, N-desmetil apalutamida, foi de 5,9 µg/mL (18%) e 124 µg/h/mL (19%), respectivamente. A N-desmetil apalutamida é caracterizada por um perfil plano de tempo de concentração em estado estável, com uma razão média entre pico e vale de 1,27. A média (CV%) de AUC da razão metabólito/fármaco-mãe para N-desmetil apalutamida em seguida à administração de doses repetidas foi de cerca de 1,3 (21%).

[0208] Com base na exposição sistêmica, potência relativa, e propriedades farmacocinéticas, a N-desmetil apalutamida provavelmente contribuiu para a atividade clínica da apalutamida.

Absorção

[0209] Após a administração oral, o tempo médio para atingir a concentração plasmática máxima ($t_{\text{máx}}$) foi de 2 horas (intervalo: de 1 a 5 horas). A biodisponibilidade oral média absoluta é de aproximadamente 100%, indicando que a apalutamida é totalmente absorvida após a administração oral.

[0210] A administração de apalutamida a pacientes saudáveis em condições de jejum e com uma refeição rica em gorduras não resultou

em alterações clinicamente relevantes na $C_{\text{máx}}$ e na AUC. O tempo médio para atingir $t_{\text{máx}}$ foi atrasado em cerca de 2 horas com alimentos (consulte a Figura 1) [consulte *Posologia e administração* (2.1)].

Distribuição

[0211] O volume aparente médio de distribuição em estado estável da apalutamida é de cerca de 276 L. O volume de distribuição da apalutamida é maior que o volume do total de água do corpo, o que indica extensa distribuição extravascular.

[0212] A apalutamida e a N-desmetil apalutamida são 96% e 95%, respectivamente, ligadas às proteínas plasmáticas, e principalmente se ligam à albumina sérica sem qualquer dependência de concentração.

Eliminação

[0213] A CL/F da apalutamida é de 1,3 L/h após administração única, e aumenta para 2,0 L/h em estado estável após administração única diária. A meia-vida média eficaz para a apalutamida em pacientes é de cerca de 3 dias em estado estável.

Metabolismo

[0214] Após administração oral única de 240 mg de apalutamida marcada com ^{14}C , a apalutamida, o metabólito ativo, a N-desmetil apalutamida e um metabólito inativo de ácido carboxílico respondiam pela maioria da radioatividade de ^{14}C no plasma, representando 45%, 44% e 3%, respectivamente, do total de ^{14}C -AUC. O metabolismo é a principal rota de eliminação da apalutamida. Ela é metabolizada principalmente por CYP2C8 e CYP3A4 para formar a N-desmetil apalutamida. A apalutamida e a N-desmetil apalutamida são adicionalmente metabolizadas para formar o metabólito de ácido carboxílico inativo por meio de carboxilesterase. Estima-se que a contribuição de CYP2C8 e CYP3A4 no metabolismo da apalutamida seja de 58% e 13% em seguida a dose única, mas se altere para 40% e 37%, respectivamente,

em estado estável.

Excreção

[0215] A apalutamida, principalmente sob a forma de metabólitos, é eliminada principalmente através da urina. Após uma única administração oral de apalutamida radiomarcada, 89% da radioatividade foi recuperada até 70 dias após a dose: 65% foram recuperados na urina (1,2% da dose sob a forma de apalutamida inalterada e 2,7% como N-desmetil apalutamida) e 24% foram recuperados nas fezes (1,5% da dose sob a forma de apalutamida inalterada e 2% como N-desmetil apalutamida).

Populações específicas

[0216] Os efeitos do comprometimento renal, do comprometimento hepático, da idade, da raça e de outros fatores extrínsecos sobre a farmacocinética da apalutamida são resumidos na Figura 6. Não foram observadas diferenças clinicamente significativas na farmacocinética da apalutamida e da N-desmetil apalutamida em indivíduos com comprometimento renal leve (eGFR 60 a 89 mL/min/1,73 m²) ou moderado (eGFR 30 a 59 mL/min/1,73 m²), comprometimento hepático leve (Child-Pugh A) ou moderado (Child-Pugh B), idade na faixa de 18 a 94 anos, ou entre diferentes raças. O potencial efeito do comprometimento renal grave ou da doença renal terminal (eGFR ≤29 mL/min/1,73 m²) não foi estabelecido devido a dados insuficientes. Dados clínicos e farmacocinéticos não estão disponíveis para pacientes com comprometimento hepático grave (Child-Pugh Classe C).

Exemplo 4: Interações de fármacos

Interações de fármacos

Efeito de outros medicamentos sobre a apalutamida

1. Inibidores fortes de CYP2C8

[0217] Em um estudo de interação fármaco-fármaco, a C_{max} da apalutamida diminuiu em 21%, enquanto a AUC aumentou em 68%

em seguida à coadministração de apalutamida sob a forma de uma dose única de 240 mg com genfibrozila (forte inibidor de CYP2C8). As simulações sugerem que a genfibrozila pode aumentar o estado estável de $C_{\text{máx}}$ e AUC da apalutamida em 32% e 44%, respectivamente. Para as porções ativas (soma de apalutamida não ligada mais o metabólito ativo não ligado ajustado por potência), o estado estável de $C_{\text{máx}}$ e AUC pode aumentar em 19% e 23%, respectivamente (consulte a Figura 6).

2. Inibidores fortes de CYP3A4

[0218] Em um estudo de interação fármaco-fármaco, a $C_{\text{máx}}$ da apalutamida diminuiu em 22%, enquanto a AUC ficou similar em seguida à coadministração de apalutamida sob a forma de uma dose única de 240 mg com itraconazol (forte inibidor de CYP3A4). As simulações sugerem que o cetoconazol (forte inibidor de CYP3A4) pode aumentar o estado estável de $C_{\text{máx}}$ e AUC da apalutamida em 38% e 51%, respectivamente. Para as porções ativas, o estado estável de $C_{\text{máx}}$ e AUC pode aumentar em 23% e 28%, respectivamente (consulte a Figura 6).

3. Indutores de CYP3A4/CYP2C8

[0219] Os efeitos de indutores de CYP3A4 ou CYP2C8 na farmacocinética da apalutamida não foram avaliados *in vivo*. As simulações sugerem que a rifampina (indutor forte de CYP3A4 e moderado de CYP2C8) pode diminuir o estado estável de $C_{\text{máx}}$ e AUC da apalutamida em 25% e 34%, respectivamente. Para as porções ativas, o estado estável de $C_{\text{máx}}$ e AUC pode diminuir em 15% e 19%, respectivamente (consulte a Figura 6).

4. Agentes diminuidores de ácido

[0220] A apalutamida não é ionizável sob condições de pH fisiológicas relevantes, portanto não se espera que agentes diminuidores de acidez (por exemplo, inibidor de bomba de prótons, antagonista do re-

ceptor de H₂, antiácido) afetem a solubilidade e a biodisponibilidade da apalutamida.

5. Fármacos que afetam os transportadores

[0221] In vitro, a apalutamida e seu metabólito de N-desmetil são substratos para a P-gp, mas não para BCRP, OATP1B1 e OATP1B3. Como a apalutamida é completamente absorvida após a administração oral, a P-gp não limita a absorção da apalutamida e, portanto, não se espera que a inibição ou indução de P-gp afete a biodisponibilidade da apalutamida.

Efeito da apalutamida sobre outros medicamentos

[0222] Os efeitos da apalutamida na farmacocinética de outros fármacos estão resumidos na Figura 7.

1. Principais substratos de isoforma CYP

[0223] Os estudos *in vitro* demonstraram que a apalutamida e a N-desmetil apalutamida são indutores de moderados a fortes para CYP3A4 e CYP2B6, são inibidores moderados para CYP2B6 e CYP2C8, e são inibidores fracos para CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4. A apalutamida e a N-desmetil apalutamida não afetam CYP1A2 e CYP2D6 em concentrações terapeuticamente relevantes. Em um estudo de interação fármaco-fármaco usando uma abordagem de coquetel, a coadministração de apalutamida com doses orais únicas de substratos sensíveis a CYP resultou em uma diminuição de 92% na AUC do midazolam (substrato de CYP3A4), diminuição de 85% na AUC do omeprazol (substrato de CYP2C19) e diminuição de 46% na AUC de S-varfarina (substrato de CYP2C9). A apalutamida não provocou alterações clinicamente significativas na exposição ao substrato de CYP2C8 (consultar a Figura 7).

2. Substratos de P-gp, BCRP e OATP1B1

[0224] Foi mostrado que a apalutamida é, clinicamente, um indutor fraco para P-gp e BCRP/OATP1B1. Um estudo de interação fármaco-

fármaco usando uma abordagem de coquetel mostrou que a coadministração de apalutamida com doses orais únicas de substratos sensíveis a transportadores resultou em uma diminuição de 30% na AUC da fexofenadina (substrato de P-gp) e diminuição de 41% na AUC da rosuvastatina (substrato de BCRP/ OATP1B1), mas não teve qualquer impacto sobre $C_{\text{máx}}$ (consulte a Figura 7).

3. Substratos de UDP-glicuronosil transferase (UGT)

[0225] A indução de CYP3A4 pela apalutamida sugere que a UDP-glicuronosil transferase (UGT) pode também ser induzida via ativação do receptor de pregnano X (PXR) nuclear. A administração concomitante de apalutamida com medicamentos que são substratos de UGT pode resultar em menor exposição a estes medicamentos.

4. Substratos de OCT2, OAT1, OAT3 e MATEs

[0226] Baseado em dados *in vitro*, a inibição do transportador 2 de cátions orgânicos (OCT2), do transportador 3 de ânions orgânicos (OAT3) e múltiplas extrusões de fármacos e toxinas (MATEs) pela apalutamida e por seu metabólito N-desmetil não pode ser excluída. Não foi observada inibição *in vitro* do transportador 1 de ânion orgânico (OAT1). As simulações sugerem que a apalutamida não causa alterações clinicamente significativas na exposição à metformina (substrato OCT2/MATEs) e à benzilpenicilina (substrato OAT3) (consulte a Figura 7).

Exemplo 5: Toxicologia não clínica

Carcinogênese, mutagênese, prejuízo à fertilidade

[0227] Não foram conduzidos estudos de longo prazo em animais para avaliar o potencial carcinogênico da apalutamida. A apalutamida não induziu mutações no teste de mutação bacteriana reversa (Ames) e não foi genotóxica em qualquer teste *in vitro* de aberração cromossômica, no teste de micronúcleo de ratos *in vivo* ou no teste Comet de ratos *in vivo*.

[0228] É provável que a fertilidade masculina seja prejudicada pelo tratamento com apalutamida, com base nos resultados de estudos de toxicologia de dose repetida que foram consistentes com a atividade farmacológica da apalutamida. Em estudos de toxicidade de dose repetida em ratos machos (até 26 semanas) e cães (até 39 semanas), atrofia, aspermia/hipospermia, degeneração e/ou hiperplasia ou hipertrofia do sistema reprodutor foram observados a ≥ 25 mg/kg/dia em ratos (1,4 vezes a exposição humana baseada na AUC) e $\geq 2,5$ mg/kg/dia em cães (0,9 vezes a exposição humana baseada na AUC).

[0229] Em um estudo de fertilidade em ratos machos, observou-se uma diminuição na concentração e na motilidade do esperma, na cópula e nas taxas de fertilidade (após emparelhamento com fêmeas não tratadas), juntamente com pesos reduzidos das glândulas sexuais secundárias e do epidídimo após 4 semanas de administração a ≥ 25 mg/kg/dia (aproximadamente igual à exposição humana baseada na AUC). Os efeitos em ratos machos foram reversíveis após 8 semanas desde a última administração de apalutamida.

Exemplo 6: Formulação da apalutamida

[0230] A apalutamida/placebo correspondente foram originalmente formulados como uma solução não aquosa baseada em lipídios, a qual foi colocada em cápsulas de gelatina macia em formato oblongo tamanho 18 com 30 mg de potência (cápsulas de gelatina macia ARN-509, 30 mg), com uma cor entre amarelo claro e amarelo, entre turva e transparente. Cada cápsula de gelatina macia de 30 mg de apalutamida/placebo correspondente continha os seguintes ingredientes inativos: vitamina E d- α -tocoferil poli(glicol etilênico) succinato 1000 NF (Vitamina E TPGS), poli(glicol etilênico) 400 NF/EP (PEG 400), monocaprilocaprato de glicerol EP (Capmul MCM), macroglicerídeos de caprilocaproíla NF/EP (Acconon MC8-2), gelatina NF/EP (195 Acid Bloom), uma mescla a 50:50 de sorbitol/glicerina USP/EP, água purificada

USP/EP, triglicerídeos de cadeia média NF/EP (óleo de coco fracionado) e lecitina, não alvejada NF (Capsulec gel 60). A gelatina 195 Acid Bloom NF/EP foi derivada de origem bovina e certificada de acordo com as orientações contidas em "Guidance for Industry - The Sourcing and Processing of Gelatin to Reduce the Potential Risk Posed by Bovine Spongiform Encephalopathy (BSE) in FDA-regulated Products for Human Use" (setembro de 1997), da FDA. A cápsula de placebo era igual em tamanho, cor e formato ao fármaco ativo em estudo, a fim de manter o estudo cego.

[0231] As cápsulas de gelatina macia de apalutamida/placebo foram substituídas por comprimidos (formulação comercial) devido a problemas de estabilidade com a cápsula e grande carga de cápsulas para os indivíduos (8 cápsulas em comparação com 4 comprimidos). Os indivíduos recém-inscritos no estudo receberam apenas comprimidos, enquanto os indivíduos com o teste em curso no momento da alteração tiveram as cápsulas trocadas por comprimidos. O comprimido de apalutamida continha 60 mg de apalutamida e os seguintes ingredientes inativos: acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulose (HPMC-AS), sílica coloidal anidra, croscarmelose sódica, celulose microcristalina, celulose microcristalina silicificada e estearato de magnésio. O pó para revestimento comercialmente disponível OPADRY foi usado para o revestimento de filme, o qual compreendia poli(álcool vinílico) (parcialmente hidrolisado), dióxido de titânio, poli(glicol etilênico), talco e corantes amarelo de óxido de ferro e preto de óxido de ferro (E172). Ele foi fabricado e fornecido sob a responsabilidade do Patrocinador. O comprimido de placebo era igual em tamanho, cor e formato ao fármaco ativo em estudo, a fim de manter o estudo cego.

Exemplo 7 Rótulo do produto farmacêutico final aprovado pela FDA

[0232] A FDA aprovou o seguinte rótulo do produto farmacêutico em 14 de fevereiro de 2018 para ERLEADAtm (apalutamida), que é o

medicamento de referência e o padrão de referência para apalutamida.

DESTAQUES DAS INFORMAÇÕES DE PRESCRIÇÃO

Estes destaques não incluem todas as informações necessárias para usar ERLEADA com segurança e eficácia. Consulte as informações de prescrição completas para ERLEADA.

ERLEADA™ (apalutamida) comprimidos para administração oral

Aprovação inicial para os EUA – 2018

-----INDICAÇÕES E USO-----

O ERLEADA é um inibidor do receptor androgênico indicado para o tratamento de pacientes com câncer de próstata não metastático resistente à castração. (1)

-----DOSAGEM E ADMINISTRAÇÃO-----

O ERLEADA 240 mg (quatro comprimidos de 60 mg) é administrado por via oral uma vez ao dia. Engula os comprimidos inteiros. ERLEADA pode ser tomado com ou sem alimentos. (2.1)

Os pacientes precisam, também, receber simultaneamente um análogo de hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH), ou precisam ter passado por orquiectomia bilateral. (2.1)

-----FORMAS DE DOSAGEM E POTÊNCIAS-----

Comprimidos: 60 mg (3)

-----CONTRAINDICAÇÕES-----

Gravidez (4, 8,1)

-----ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES-----

Quedas e fraturas ocorreram em 16% e 12% dos pacientes que receberam ERLEADA, respectivamente. Avaliar os pacientes quanto a riscos para fraturas e quedas, e tratar os pacientes com agentes direcionados aos ossos, de acordo com as orientações estabelecidas. (5.1)

Convulsões ocorreram em 0,2% dos pacientes que receberam ERLEADA. Descontinuar permanentemente o ERLEADA em pacientes que desenvolvam uma convulsão durante o tratamento. (5,2)

-----REAÇÕES ADVERSAS-----

As reações adversas mais frequentes ($\geq 10\%$) são fadiga, a hipertensão, erupção cutânea, diarreia, náuseas, perda de peso, artralgia, quedas, ondas de calor, diminuição do apetite, fraturas e edema periférico. (6,1)

Para relatar SUSPEITAS DE REAÇÕES ADVERSAS, entre em contato com Janssen Products, LP em 1-800-526-7736 (1-800-JANSSEN ou com a FDA em 1-800-FDA-1088 ou em www.fda.gov/medwatch.

-----INTERAÇÕES DE FÁRMACOS-----

O uso concomitante com medicamentos que são substratos sensíveis de CYP3A4, CYP2C19, CYP2C9, UGT, P-gp, BCRP ou OATP1B1 pode resultar em perda da atividade desses medicamentos. (7,2)

-----USO EM POPULAÇÕES ESPECÍFICAS-----

Mulheres e homens com potencial reprodutivo: Aconselhar os homens com parceiras do sexo feminino com potencial reprodutivo a usar um contraceptivo eficaz. (8,3)

Consulte o item 17 para obter INFORMAÇÕES DE ACONSELHAMENTO AO PACIENTE e rotulagem para pacientes aprovada pela FDA.

Revisado: 02/2018

INFORMAÇÕES DE PRESCRIÇÃO COMPLETAS: ÍNDICE*	12	FARMACOLOGIA CLÍNICA
12.1		Mecanismo de ação
12.2		Farmacodinâmica
12.3		Farmacocinética
2.1 Dose recomendada	13	TOXICOLOGIA NÃO CLÍNICA
2.2 Modificação da dose		13.1 Carcinogênese, mutagênese, prejuízo à fertilidade
3 FORMAS DE DOSAGEM E POTÊNCIAS	14	ESTUDOS CLÍNICOS
4 CONTRAINDICAÇÕES	16	MODO DE FORNECIMENTO/ARMazenamento e MANUSEIO
5 ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	17	INFORMAÇÕES DE ACONSELHAMENTO AO PACIENTE
5.1 Quedas e fraturas		
5.2 Convulsões		
6 REAÇÕES ADVERSAS		
6.1 Experiência em testes clínicos		
7 INTERAÇÕES DE FÁRMACOS		
7.1 Efeito de outros fármacos sobre ERLEADA		
7.2 Efeito de ERLEADA sobre outros fármacos		
8 USO EM POPULAÇÕES ESPECÍFICAS		
8.1 Gravidez		
8.2 Lactação		
8.3 Mulheres e homens com potencial reprodutivo		
8.4 Uso pediátrico		
8.5 Uso geriátrico		
10 SOBREDOSAGEM		
11 DESCRIÇÃO		

* Não são mencionadas seções ou subseções omitidas das informações de prescrição completas.

Informações de prescrição completas

1 Indicações e uso

[0233] O ERLEADA é indicado para o tratamento de pacientes com câncer de próstata não metastático resistente à castração (NM-CRPC).

2 Dosagem e administração

2.1 Dose recomendada

[0234] A dose recomendada de ERLEADA é 240 mg (quatro comprimidos de 60 mg) administrada por via oral uma vez ao dia. Engolir os comprimidos inteiros. ERLEADA pode ser tomado com ou sem alimentos.

[0235] Os pacientes precisam, também, receber simultaneamente um análogo de hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH), ou precisam ter passado por uma orquiectomia bilateral.

2.2 Modificação da dose

[0236] Se um paciente experimentar uma toxicidade maior que ou igual a Grau 3, ou um efeito colateral intolerável, reter a dosagem até que os sintomas melhorem para menor que ou igual a Grau 1 ou o grau original e, então, retomar na mesma dose ou em uma dose reduzida (180 mg ou 120 mg), se for o caso.

3 Formas de dosagem e potências

[0237] Comprimidos (60 mg): comprimidos oblongos de cor ligeiramente amarelada a verde acinzentada, revestidos por película e gravados com "RA 60" em uma das faces.

4 Contraindicações

Gravidez

[0238] ERLEADA pode causar danos fetais e potencial abortamento [*consulte Uso em populações específicas (8.1)*].

5 Advertências e precauções

5.1 Quedas e fraturas

[0239] Quedas e fraturas ocorreram em pacientes que receberam ERLEADA. Avaliar os pacientes quanto a riscos de fraturas e quedas. Monitorar e gerenciar os pacientes em risco de fraturas, de acordo com as normas de tratamento, e considerar o uso de agentes direcionados aos ossos.

[0240] Em um estudo randomizado (SPARTAN), ocorreram quedas em 16% dos pacientes tratados com ERLEADA, em comparação a 9% dos pacientes tratados com placebo. As quedas não foram associadas a perda de consciência ou a convulsões. Fraturas ocorreram em 12% dos pacientes tratados com ERLEADA e em 7% dos pacientes tratados com placebo. Fraturas de Grau 3 a 4 ocorreram em 3% dos pacientes tratados com ERLEADA e em 1% dos pacientes tratados com placebo. O tempo mediano até o aparecimento de fratura foi 314 dias (intervalo: 20 a 953 dias) para pacientes tratados com ERLEADA. Avaliações rotineiras da densidade óssea e tratamento da osteoporose com agentes direcionados aos ossos não foram executadas no estudo SPARTAN.

5.2 Convulsões

[0241] Convulsões ocorreram em pacientes que receberam ERLEADA. Descontinuar permanentemente o ERLEADA em pacientes que desenvolvam uma convulsão durante o tratamento. Não se sabe se medicamentos antiepilépticos evitarão convulsões com ERLEADA. Aconselhar os pacientes quanto ao risco de ter uma convulsão enquanto estiver tomando ERLEADA, e de se envolver em qualquer atividade na qual a súbita perda de consciência possa causar danos a si ou a outros.

[0242] Em um estudo randomizado (SPARTAN), dois pacientes (0,2%) tratados com ERLEADA experimentaram uma convulsão. A convulsão ocorreu de 354 a 475 dias após começar a tomar ERLEADA. Não ocorreram convulsões em pacientes tratados com placebo. Foram excluídos os pacientes com histórico de convulsões, fatores predisponentes para convulsões, ou tomando medicamentos conhecidos por diminuir o limiar de convulsão ou por induzir convulsões. Não há experiência clínica em readministrar ERLEADA a pacientes que experimentaram uma convulsão.

6 Reações adversas

[0243] Os itens a seguir são discutidos com mais detalhes em outras seções da rotulagem:

- Quedas e fraturas [*consulte Advertências e precauções (5.1)*].
- Convulsão [*consulte Advertências e precauções (5.2)*].

6.1 Experiência em testes clínicos

[0244] Como os testes clínicos são conduzidos sob condições amplamente variadas, as taxas de reação adversa observadas nos testes clínicos de um fármaco não podem ser diretamente comparadas às taxas nos testes clínicos de outro fármaco, e podem não refletir as taxas observadas na prática.

[0245] SPARTAN, um estudo clínico multicêntrico randomizado (2:1), duplo-cego, controlado por placebo, incluiu pacientes que tinham câncer de próstata não metastático resistente à castração (NM-CRPC). Nesse estudo, os pacientes receberam ERLEADA em uma dose de 240 mg por dia ou um placebo. Todos os pacientes incluídos no estudo SPARTAN receberam concomitantemente um análogo de hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) ou foram submetidos a uma orquiectomia bilateral. A mediana de duração da exposição foi 16,9 meses (intervalo: 0,1 a 42 meses) em pacientes que receberam ERLEADA e 11,2 meses (intervalo: 0,1 a 37 meses) em pacientes que receberam placebo.

[0246] No total, 8 pacientes (1%) que foram tratados com ERLEADA morreram devido a reações adversas. As razões para a morte foram infecção (n=4), infarto do miocárdio (n=3) e hemorragia cerebral (n=1). Um paciente (0,3%) tratado com placebo morreu por uma reação adversa de parada cardiopulmonar (n=1). ERLEADA foi interrompido devido a reações adversas em 11% dos pacientes, mais comumente por erupção cutânea (3%). As reações adversas levando à in-

interrupção da dose ou redução de ERLEADA ocorreram em 33% dos pacientes; as mais comuns (>1%) foram erupção cutânea, diarreia, fadiga, náusea, vômitos, hipertensão e hematúria. Reações adversas graves ocorreram em 25% dos pacientes tratados com ERLEADA e 23% dos pacientes tratados com placebo. As reações adversas graves mais comuns (>2%) foram fratura (3%) no braço de ERLEADA e retenção urinária (4%) no braço do placebo.

[0247] A Tabela 1 mostra as reações adversas ocorrendo em $\geq 10\%$ no braço de ERLEADA do SPARTAN que ocorreram com um aumento absoluto de 2% na frequência, em comparação com o placebo. A Tabela 2 mostra anormalidades laboratoriais que ocorreram em >15% dos pacientes e, mais frequentemente (>5%), no braço de ERLEADA em comparação ao placebo.

Tabela 2: Reações adversas no SPARTAN				
	ERLEADA N=803		Placebo N=398	
Classe de órgão/sistema Reação adversa	Todos os graus %	Grau 3 a 4 %	Todos os graus %	Grau 3 a 4 %
Distúrbios gerais e condições do local de administração				
Fadiga ^{1,4}	39	1	28	0,3
Distúrbios dos tecidos musculoesqueléticos e conjuntivos				
Artralgia ⁴	16	0	8	0
Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos				
Erupção cutânea ²	24	5	6	0,3
Distúrbios de metabolismo e nutrição				
Diminuição do apetite ⁵	12	0,1	9	0
Edema periférico ⁶	11	0	9	0
Lesão, envenenamento e complicações de procedimento				
Queda ⁴	16	2	9	0,8
Fratura ³	12	3	7	0,8
Investigações				
Perda de peso ⁴	16	1	6	0,3
Distúrbios vasculares				
Hipertensão	25	14	20	12
Ondas de calor	14	0	9	0
Distúrbios gastrointestinais				
Diarreia	20	1	15	0,5

Náusea	18	0	16	0
¹ Inclui fadiga e astenia ² Inclui erupção cutânea, erupção cutânea máculo-papular, erupção cutânea generalizada, urticária, erupção cutânea pruriginosa, erupção cutânea macular, conjuntivite, eritema multiforme, erupção cutânea papular, esfoliação da pele, erupção cutânea genital, erupção cutânea eritematosa, estomatite, erupção medicamentosa, ulceração bucal, erupção cutânea pustular, bolhas, pápulas, penfigoide, erosão da pele e erupção cutânea vesicular ³ Inclui fratura de costela, fratura de vértebra lombar, fratura de compressão da coluna vertebral, fratura espinhal, fratura do pé, fratura do quadril, fratura do úmero, fratura de vértebra torácica, fratura de membro superior, fratura de sacro, fratura de mão, fratura de púbis, fratura de acetábulo, fratura de tornozelo, fratura de compressão, fratura de cartilagem costal, fratura de ossos faciais, fratura de membros inferiores, fraturas osteoporóticas, fratura de pulso, fratura de avulsão, fratura de fíbula, fratura de cóccix, fratura pélvica, fratura do rádio, fratura do esterno, fratura por estresse, fratura traumática, fratura de vértebras cervicais, fratura de colo femoral e fratura de tíbia ⁴ Não existem definições de Grau 4 para estas reações ⁵ Inclui transtorno do apetite, diminuição do apetite, saciedade precoce e hipofagia ⁶ Inclui edema periférico, edema generalizado, edema, edema genital, edema peniano, inchaço periférico, edema escrotal, linfedema, inchaço e edema localizado				

[0248] Reações adversas clinicamente significativas adicionais ocorrendo em 2% ou mais dos pacientes tratados com ERLEADA incluíram hipotireoidismo (8,1% versus 2% no placebo), prurido (6,2% versus 2% no placebo), cardiopatia isquêmica (3,7 versus 2% no placebo) e insuficiência cardíaca (2,2% versus 1% no placebo).

Tabela 2: As alterações laboratoriais ocorrendo em $\geq 15\%$ dos pacientes tratados com ERLEADA e com uma incidência mais alta que com o placebo (diferença entre braços $> 5\%$ em todos os graus) no SPARTAN				
	ERLEADA N=803		Placebo N=398	
Anormalidades laboratoriais	Todos os graus%	Grau 3 a 4 %	Todos os graus%	Grau 3 a 4 %
<u>Hematologia</u>				
Anemia	70	0,4	64	0,5
Leucopenia	47	0,3	29	0
Linfopenia	41	2	21	2

<u>Química</u>				
Hipercolesterolemia ¹	76	0,1	46	0
Hiperglicemia ¹	70	2	59	1
Hipertrigliceridemia ¹	67	2	49	0,8
Hipercalcemia	32	2	22	0,5

¹ Não reflete os valores em jejum

Erupção cutânea

[0249] No SPARTAN, a erupção cutânea associada ao ERLEADA foi mais comumente descrita como macular ou máculo-papular. As reações adversas de erupção cutânea foram relatadas para 24% dos pacientes tratados com ERLEADA versus 6% dos pacientes tratados com placebo. Erupções cutâneas de Grau 3 (definidas como abrangendo > 30% da área da superfície corporal [BSA]) foram relatadas no tratamento com ERLEADA (5%) do que com placebo (0,3%).

[0250] O aparecimento da erupção cutânea ocorreu em uma mediana de 82 dias de tratamento com ERLEADA. A erupção cutânea se resolveu em 81% dos pacientes, em uma mediana de 60 dias (intervalo: 2 a 709 dias) a contar do início da erupção cutânea. Quatro (4%) dos pacientes tratados com ERLEADA receberam corticosteroides sistêmicos para tratamento da erupção cutânea. A erupção cutânea reiniciou em cerca de metade dos pacientes que foram novamente provocados com ERLEADA.

Hipotireoidismo

[0251] Foi relatado hipotireoidismo para 8% de pacientes tratados com ERLEADA e para 2% dos pacientes tratados com placebo, com base em avaliações de hormônio tireoestimulante (TSH) a cada 4 meses. Níveis elevados de TSH ocorreram em 25% dos pacientes tratados com ERLEADA e 7% dos pacientes tratados com placebo. A mediana do aparecimento foi o Dia 113. Não ocorreram reações adversas de Grau 3 ou 4. A terapia de reposição para tireoide foi iniciada em 7% dos pacientes tratados com ERLEADA. A terapia de reposição para

tiroide, quando clinicamente indicada, precisa ser iniciada ou ter sua dose ajustada [*consulte Interações de fármacos (7.2)*].

7 Interações de fármacos

7.1 Efeito de outros fármacos sobre ERLEADA

Inibidores fortes de CYP2C8 ou CYP3A4

[0252] É previsto que a coadministração de um inibidor forte de CYP2C8 ou CYP3A4 aumente a exposição das porções ativas em estado estável (soma da apalutamida não ligada mais a N-desmetil apalutamida não ligada ajustada para potência). Não é necessário ajuste inicial da dose, porém reduzir a dose de ERLEADA com base na tolerabilidade [*consulte Posologia e administração (2.2)*]. Não se espera que os inibidores leves ou moderados de CYP2C8 ou CYP3A4 afetem a exposição da apalutamida.

7.2 Efeito de ERLEADA sobre outros fármacos

Substratos de CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 e UGT

[0253] O ERLEADA é um forte indutor da CYP3A4 e CYP2C19, e um fraco indutor de CYP2C9 em seres humanos. O uso concomitante de ERLEADA com medicamentos que são principalmente metabolizados pelo CYP3A4, CYP2C19 ou CYP2C9 pode resultar em uma menor exposição a estes medicamentos. É recomendado substituir esses medicamentos, quando possível, ou avaliar quanto à perda de atividade se a medicação for continuada. A administração concomitante de ERLEADA com medicamentos que são substratos de UDP glicuronosil transferase (UGT) pode resultar em diminuição da exposição. Tome cuidado se substratos de UGT precisarem ser coadministrados com ERLEADA, e avalie quanto à perda de atividade [*consulte Farmacologia clínica (12.3)*].

Substratos de P-gp, BCRP ou OATP1B1

[0254] Mostrou-se clinicamente que a apalutamida é um indutor fraco de P-glicoproteína (P-gp), proteína de resistência ao câncer de

mama (BCRP), e polipeptídeo transportador de ânion orgânico 1B1 (OATP1B1). Em estado estável, a apalutamida reduziu a exposição plasmática para fexofenadina (um substrato de P-gp) e rosuvastatina (um substrato de BCRP/OATP1B1). O uso concomitante de ERLEADA com medicamentos que são substratos de P-gp, BCRP ou OATP1B1 pode resultar em menor exposição desses medicamentos. Tome cuidado se substratos de P-gp, BCRP ou OATP1B1 precisarem ser co-administrados com ERLEADA, e avalie quanto à perda de atividade se a medicação for continuada [*consulte Farmacologia clínica (12.3)*].

8 Uso em populações específicas

8.1 Gravidez

Sumário de risco

[0255] ERLEADA é contraindicado para uso em mulheres grávidas, pois a droga pode causar danos fetais e potencial abortamento. ERLEADA não está indicado para uso em mulheres, portanto os estudos de toxicologia de desenvolvimento embrio-fetal em animal não foram conduzidos com apalutamida. Não há dados humanos suficientes sobre o uso de ERLEADA em mulheres grávidas. Com base em seu mecanismo de ação, ERLEADA pode causar danos fetais quando administrado durante a gravidez.

8.2 Lactação

Sumário de risco

[0256] O ERLEADA não é indicado para uso em mulheres. Não existem dados quanto à presença de apalutamida ou de seus metabólitos no leite humano, ao efeito sobre a criança amamentada, ou ao efeito sobre a produção de leite.

8.3 Mulheres e homens com potencial reprodutivo

Contracepção

Homens

[0257] Com base no mecanismo de ação e nas descobertas de um

estudo de reprodução em animais, aconselhar os pacientes do sexo masculino com parceiras do sexo feminino de potencial reprodutivo para usar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento e por 3 meses após a última dose de ERLEADA. *[Consulte Uso em populações específicas (8.1)]*.

Infertilidade

Homens

[0258] Com base em estudos em animais, ERLEADA pode prejudicar a função reprodutiva e a fertilidade em homens com potencial reprodutivo *[consulte Toxicologia não clínica (13.1)]*.

8.4 Uso pediátrico

[0259] A segurança e a eficácia de ERLEADA em pacientes pediátricos não foram estabelecidas.

8.5 Uso geriátrico

[0260] Dentre os 803 pacientes que receberam ERLEADA no estudo SPARTAN, 87% dos pacientes tinham 65 anos ou mais, e 49% tinham 75 anos ou mais. Reações adversas de Grau 3 a 4 ocorreram em 46% (323/697) dos pacientes com idade de 65 anos ou mais e em 51% (197/391) dos pacientes com idade de 75 anos ou mais tratados com ERLEADA, em comparação com 35% (124/355) dos pacientes com idade de 65 anos ou mais e 37% (70/187) dos pacientes com idade de 75 anos ou mais tratados com placebo. Não foram observadas diferenças globais de eficácia entre esses pacientes e os pacientes mais jovens.

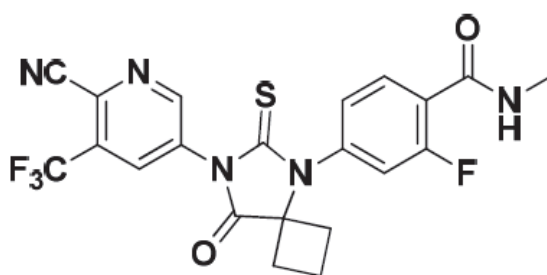
10 Sobredosagem

[0261] Não existe antídoto específico conhecido para a sobredosagem de apalutamida. Em caso de sobredosagem, interromper ERLEADA e empreender medidas gerais de suporte até que a toxicidade clínica tenha sido diminuída ou resolvida.

11 Descrição

[0262] A apalutamida, o ingrediente ativo do ERLEADA, é um inibidor do receptor androgênico. O nome químico é (4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzamida). A apalutamida é um pó de branco a ligeiramente amarelo. A apalutamida é praticamente insolúvel em meio aquoso em uma ampla gama de valores de pH.

[0263] O peso molecular é 477,44 e a fórmula molecular é $C_{21}H_{15}F_4N_5O_2S$. A fórmula estrutural é:



[0264] ERLEADA (apalutamida) é fornecido sob a forma de comprimidos revestidos por película para administração oral contendo 60 mg de apalutamida. Os ingredientes inativos do comprimido de núcleo são: sílica coloidal anidra, croscarmelose sódica, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulose, estearato de magnésio, celulose microcristalina e celulose microcristalina silicificada.

[0265] Os comprimidos são acabados com um revestimento de filme comercialmente disponível compreendendo os seguintes excipientes: preto de óxido de ferro, amarelo de óxido de ferro, poli(glicol etilênico), poli(álcool vinílico), talco e dióxido de titânio.

12 Farmacologia clínica

12.1 Mecanismo de ação

[0266] A apalutamida é um inibidor do receptor androgênico (RA) que se liga diretamente ao domínio de ligação de ligando do RA. A apalutamida inibe a translocação nuclear de RA, inibe a ligação ao DNA e impede a transcrição mediada pelo RA. Um metabólito principal, a N-desmetil apalutamida, é um inibidor menos potente do RA, e

exibiu um terço da atividade da apalutamida num ensaio de gene repórter transcricional *in vitro*. A administração de apalutamida causou a diminuição da proliferação de células tumorais e o aumento da apoptose, levando à diminuição do volume tumoral em modelos de câncer de próstata em xenoenxerto de camundongo.

12.2 Farmacodinâmica

Eletrofisiologia cardíaca

[0267] O efeito de 240 mg de apalutamida uma vez ao dia sobre o intervalo QTc foi avaliada em um estudo de rótulo aberto, não controlado, multicêntrico, de braço único dedicado a QT em 45 pacientes com CRPC. A média máxima de alteração de QTcF em relação aos valores basais foi de 12,4 ms (2 lados, 90% superior, IC: 16,0 ms). Uma análise QT de exposição sugeriu um aumento concentração-dependente em QTcF para a apalutamida e seu metabólito ativo.

12.3 Farmacocinética

[0268] Os parâmetros farmacocinéticos da apalutamida são apresentados como a média [desvio-padrão (SD)], exceto onde especificado em contrário. A $C_{máx}$ e a área sob a curva de concentração (AUC) da apalutamida aumentaram proporcionalmente após a administração repetida, uma vez ao dia, de 30 a 480 mg (0,125 a 2 vezes a dose recomendada). Após a administração da dosagem recomendada, foi alcançado o estado estável da apalutamida após 4 semanas, e a razão média de acúmulo foi de aproximadamente 5 vezes. A $C_{máx}$ da apalutamida era 6,0 mcg/mL (1,7) e a AUC era 100 mcg·h/mL (32) em estado estável. As flutuações diárias nas concentrações plasmáticas de apalutamida foram baixas, com razão média pico-vale de 1,63. Um aumento na depuração aparente (CL/F) foi observado com repetição de dosagem, provavelmente devido à indução do metabolismo da própria apalutamida. O efeito de autoindução provavelmente atingiu seu máximo na dose recomendada, pois a exposição da apalutamida atra-

vés das faixas de doses de 30 a 480 mg é proporcional à dose.

[0269] A $C_{\text{máx}}$ do principal metabólito ativo da N-desmetil apalutamida era 5,9 mcg/mL (1,0) e a AUC era 124 mcg·h/mL (23) em estado estável, após a dosagem recomendada. A N-desmetil apalutamida era caracterizada por um perfil plano de tempo de concentração em estado estável, com uma razão média entre pico e vale de 1,27. A média de AUC da razão metabólito/fármaco-mãe para N-desmetil apalutamida em seguida à administração de doses repetidas era de 1,3. Com base na exposição sistêmica, potência relativa, e propriedades farmacocinéticas, a N-desmetil apalutamida provavelmente contribuiu para a atividade clínica da apalutamida.

Absorção

[0270] A média de biodisponibilidade oral absoluta era de aproximadamente 100%. O tempo médio para atingir o pico de concentração plasmática ($t_{\text{máx}}$) foi de 2 horas (intervalo: 1 a 5 horas).

Efeito de alimentos

[0271] A administração de apalutamida a indivíduos saudáveis em condições de jejum e com uma refeição rica em gorduras (aproximadamente 500 a 600 calorias de gordura, 250 calorias de carboidrato e 150 calorias de proteína) resultou em nenhuma alteração clinicamente relevante em $C_{\text{máx}}$ e AUC. O tempo mediano para atingir $t_{\text{máx}}$ foi atrasado em aproximadamente 2 horas com alimentos.

Distribuição

[0272] O volume aparente médio de distribuição em estado estável da apalutamida foi de aproximadamente 276 L.

[0273] A apalutamida estava 96% e a N-desmetil apalutamida estava 95% ligada às proteínas plasmáticas sem qualquer dependência de concentração.

Eliminação

[0274] A CL/F da apalutamida era 1,3 L/h após uma dose única, e

aumentou para 2,0 L/h no estado estável, após a dosagem uma vez ao dia, provavelmente devido à autoindução de CYP3A4. A meia-vida média eficaz para a apalutamida em pacientes foi de aproximadamente 3 dias em estado estável.

Metabolismo

[0275] O metabolismo é a principal rota de eliminação da apalutamida. A apalutamida é metabolizada principalmente por CYP2C8 e CYP3A4 para formar o metabólito ativo, N-desmetil apalutamida. Estima-se que a contribuição de CYP2C8 e CYP3A4 no metabolismo da apalutamida seja de 58% e 13% em seguida a dose única, mas se altere para 40% e 37%, respectivamente, em estado estável.

[0276] A apalutamida representou 45% e a N-desmetil apalutamida representou 44% do total de AUC em seguida a uma única administração oral de 240 mg de apalutamida radiomarcada.

Excreção

[0277] Até 70 dias após uma única administração oral de apalutamida radiomarcada, 65% da dose foram recuperados na urina (1,2% da dose sob a forma de apalutamida inalterada e 2,7% como N-desmetil apalutamida) e 24% foram recuperados nas fezes (1,5% da dose sob a forma de apalutamida inalterada e 2% como N-desmetil apalutamida).

Populações específicas

[0278] Não foi observada qualquer diferença clinicamente significativa na farmacocinética da apalutamida ou da N-desmetil apalutamida com base na idade (18 a 94 anos), raça (negro, asiático não japoneses, japoneses), comprometimento renal de leve a moderados (eGFR de 30 a 89 mL/min/1,73 m², estimados pela equação de modificação da dieta na doença renal [MDRD - Modification of Diet in Renal Disease]), ou comprometimento hepático de leve (Child-Pugh A) a moderado (Child-Pugh B).

[0279] O efeito do comprometimento renal grave ou da doença renal em estágio terminal (eGFR ≤ 29 mL/min/1,73 m², MDRD), ou do comprometimento hepático grave (Child-Pugh C) sobre a farmacocinética da apalutamida é desconhecido.

Interações de fármacos

Efeito de outros medicamentos sobre ERLEADA

Inibidores fortes de CYP2C8

[0280] A C_{max} da apalutamida diminuiu em 21% enquanto a AUC aumentou em 68% após a coadministração de ERLEADA sob a forma de uma dose única de 240 mg com genfibrozila (um inibidor forte de CYP2C8). É previsto que a genfibrozila aumente a C_{máx} da apalutamida em estado estável a 32% e AUC em 44%. Para as porções ativas (soma de apalutamida não ligada mais N-desmetil apalutamida não ligada ajustada para potência), a previsão do estado estável aumentou a C_{máx} em 19% e a AUC 23% por.

Inibidores fortes de CYP3A4

[0281] A C_{max} da apalutamida diminuiu em 22% enquanto a AUC ficou similar após a coadministração de ERLEADA sob a forma de uma dose única de 240 mg com itraconazol (um inibidor forte de CYP3A4). É previsto que o cetoconazol (um forte inibidor de CYP3A4) aumente a AUC de uma dose única de apalutamida em 24%, mas não tenha impacto sobre C_{máx}. É previsto que a genfibrozila aumente a C_{máx} da apalutamida em estado estável a 38% e AUC em 51%. Para as porções ativas, a C_{máx} prevista em estado estável aumentou em 23% e a AUC em 28%.

Indutores de CYP3A4/CYP2C8

[0282] É previsto que a rifampina (um indutor forte de CYP3A4 e moderado de CYP2C8) diminua a C_{máx} da apalutamida em estado estável a 25% e AUC em 34%. Para as porções ativas, a C_{máx} prevista em estado estável diminuiu em 15% e a AUC em 19%.

Agentes diminuidores de ácido

[0283] A apalutamida não é ionizável sob condições de pH fisiológicas relevantes, portanto não se espera que agentes diminuidores de acidez (por exemplo, inibidor de bomba de prótons, antagonista do receptor de H₂, antiácido) afetem a solubilidade e a biodisponibilidade da apalutamida.

Fármacos que afetam os transportadores

[0284] *In vitro*, a apalutamida e a N-desmetil apalutamida são substratos de P-gp, mas não de BCRP, OATP1B1 e OATP1B3. Como a apalutamida é completamente absorvida após a administração oral, a P-gp não limita a absorção da apalutamida e, portanto, não se espera que a inibição ou indução de P-gp afete a biodisponibilidade da apalutamida.

Efeito de ERLEADA sobre outros fármacos

Substratos de CYP

[0285] Os estudos *in vitro* demonstraram que a apalutamida e a N-desmetil apalutamida são indutores de moderados a fortes para CYP3A4 e CYP2B6, são inibidores moderados para CYP2B6 e CYP2C8, e são inibidores fracos para CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4. A apalutamida e a N-desmetil apalutamida não afetam CYP1A2 e CYP2D6 em concentrações terapeuticamente relevantes.

[0286] A coadministração de ERLEADA com doses orais únicas de substratos sensíveis a CYP resultou em uma diminuição de 92% na AUC do midazolam (um substrato de CYP3A4), diminuição de 85% na AUC do omeprazol (substrato de uma CYP2C19) e diminuição de 46% na AUC de S-varfarina (substrato de CYP2C9). O ERLEADA não provocou alterações clinicamente significativas na exposição a um substrato de CYP2C8.

Substratos de P-gp, BCRP e OATP1B1

[0287] A coadministração de ERLEADA com doses orais únicas de

substratos transportadores resultou em uma diminuição de 30% na AUC da fexofenadina (substrato de a P-gp) e diminuição de 41% na AUC da rosuvastatina (um substrato de BCRP/OATP1B1), mas não teve qualquer impacto sobre $C_{\text{máx}}$.

Substratos de UGT

[0288] Apalutamida pode induzir UGT. A administração concomitante de ERLEADA com medicamentos que são substratos de UGT pode resultar em menor exposição a estes medicamentos.

Substratos de OCT2, OAT1, OAT3 e MATEs

[0289] Em estudos *in vitro*, a apalutamida e a N-desmetil apalutamida inibem o transportador 2 de cátion orgânico (OCT2), o transportador 3 de ânion orgânico (OAT3) e extrusões de múltiplos fármacos e toxinas (MATEs), e não inibem o transportador 1 de ânion orgânico. Não é previsto que a apalutamida cause alterações clinicamente significativas na exposição a um substrato de OAT3.

13 Toxicologia não clínica

13.1 Carcinogênese, mutagênese, prejuízo à fertilidade

[0290] Não foram conduzidos estudos de longo prazo em animais para avaliar o potencial carcinogênico da apalutamida. A apalutamida não induziu mutações no teste de mutação bacteriana reversa (Ames) e não foi genotóxica em qualquer teste *in vitro* de aberração cromossômica, no teste de micronúcleo de medula óssea em ratos *in vivo* ou no teste Comet de ratos *in vivo*.

[0291] Em estudos de toxicidade de dose repetida em ratos machos (até 26 semanas) e cães (até 39 semanas), atrofia da glândula prostática e das vesículas seminais, aspermia/hipospermia, degeneração tubular e/ou hiperplasia ou hipertrofia das células intersticiais no sistema reprodutor foram observados a ≥ 25 mg/kg/dia em ratos (1,4 vezes a exposição humana baseada na AUC) e $\geq 2,5$ mg/kg/dia em cães (0,9 vezes a exposição humana baseada na AUC).

[0292] Em um estudo de fertilidade em ratos machos, observou-se uma diminuição na concentração e na motilidade do esperma, aumento no esperma de morfologia anormal, menores taxas de copulação e fertilidade (após emparelhamento com fêmeas não tratadas), juntamente com pesos reduzidos das glândulas sexuais secundárias e do epidídimo após 4 semanas de administração a ≥ 25 mg/kg/dia (0,8 vezes a exposição humana baseada na AUC).

[0293] Um número reduzido de fetos vivos, devido ao aumento da perda pré e/ou pós-implantação foi observado após 4 semanas de administração de 150 mg/kg/dia (5,7 vezes a exposição humana com base na AUC). Os efeitos em ratos machos foram reversíveis após 8 semanas desde a última administração de apalutamida.

14 Estudos clínicos

[0294] O SPARTAN (NCT01946204) foi um teste clínico multicêntrico, duplo-cego, randomizado (2:1) e controlado com placebo, no qual 1.207 pacientes com NM-CRPC foram randomizados (2:1) para receber ou ERLEADA via oral a uma dose de 240 mg uma vez ao dia (N = 806) ou placebo uma vez ao dia (N = 401). Todos os pacientes incluídos no teste SPARTAN receberam concomitantemente um análogo de hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) ou foram submetidos a uma orquiectomia bilateral. Os pacientes foram estratificados pelo tempo de duplicação de antígeno prostático específico (PSADT), o uso de agentes poupadores de osso e doença locorregional. Era necessário que os pacientes tivessem um PSADT ≤ 10 meses e confirmação de doença não metastática por meio de revisão central independente cega (BICR). Os resultados de PSA foram ocultos e não foram usados para descontinuação de tratamento. Em pacientes randomizados para qualquer dos braços interromperam o tratamento devido à progressão radiográfica da doença confirmada por BICR, progressão somente locorregional, início de novo tratamento, toxicidade inaceitá-

vel ou retirada.

[0295] As características basais da doença e demográficas do paciente, apresentadas a seguir, foram equilibradas entre os braços de tratamento. A média de idade era de 74 anos (faixa de 48 a 97) e 26% dos pacientes tinham idade de 80 anos ou mais. A distribuição racial foi de 66% caucasianos, 12% asiáticos e 6% negros. Setenta e sete por cento (77%) dos pacientes em ambos os braços de tratamento tiveram cirurgia ou radioterapia prévia da próstata. Uma maioria dos pacientes tinha um escore de Gleason de 7 ou mais alto (78%). Quinze por cento (15%) dos pacientes tinham nódulos linfáticos pélvicos com <2 cm na entrada do estudo. Setenta e três por cento (73%) dos pacientes receberam tratamento anterior com um antiandrogênico; 69% dos pacientes receberam bicalutamida e 10% dos pacientes receberam flutamida. Todos os pacientes tinham um escore de status de desempenho ECOG de 0 ou 1 ao entrarem no estudo. Entre os pacientes que interromperam o tratamento no estudo (N = 279 para placebo e N = 314 para ERLEADA), uma proporção maior (80%) de pacientes tratados com placebo recebeu terapia subsequente, em comparação aos pacientes tratados com ERLEADA (56%). Uma progressão apenas locorregional ocorreu em 2% dos pacientes em geral.

[0296] A principal medida de resultado de eficácia do estudo foi a sobrevida sem metástase (MFS), definida como o tempo desde a randomização até o momento da primeira evidência de metástase distante confirmada por BICR, definida como novas lesões ósseas ou de tecido mole, ou linfonodos aumentados acima da bifurcação ilíaca, ou morte devido a qualquer causa, o que ocorrer primeiro. Os desfechos de eficácia adicionais foram tempo até a metástase (TTM), sobrevida livre de progressão (PFS) que também inclui progressão locorregional, tempo até progressão sintomática e sobrevida global (SG).

[0297] Uma melhoria estatisticamente significativa em MFS foi

demonstrada em pacientes randomizados para receberem ERLEADA, em comparação com os pacientes randomizados para receberem placebo. Foram observados resultados consistentes em subgrupos de pacientes, incluindo PSADT (≤ 6 meses ou > 6 meses), uso anterior de um agente poupador ósseo (sim ou não) e doença locorregional (N0 ou N1). O principal resultado de eficácia foi apoiado por melhorias estatisticamente significativas em TTM, PFS e no tempo até progressão sintomática. Os dados de sobrevida global (SG) não estavam maduros no momento da análise final de MFS (24% do número de eventos necessário). Os resultados de eficácia de MFS, TTM e PFS do SPARTAN são resumidos na Figura 3 e na Tabela 3.

Tabela 3: Resultados de eficácia avaliados por BICR (SPARTAN)

Desfecho do teste	Número de eventos (%)		Mediana [Meses (IC de 95%)]		HR (IC de 95%) valor p (teste de classificação logarítmica) ¹
	ERLEADA (N=806)	Placebo (N=401)	ERLEADA	Placebo	
Sobrevida sem metástase	184 (23%)	194 (48%)	40,51 (NE, NE)	16,20 (14,59, 18,40)	0,28 (0,23, 0,35) <0,0001
Tempo até a metástase	175 (22%)	191 (48%)	40,51 (NE, NE)	16,59 (14,59, 18,46)	0,27 (0,22, 0,34) <0,0001
Sobrevida livre de progressão	200 (25%)	204 (51%)	40,51 (NE, NE)	14,72 (14,49, 18,37)	0,29 (0,24, 0,36) <0,0001

¹ Todas as análises estratificadas por tempo de duplicação de PSA, uso de agente poupador ósseo e status da doença locorregional.

NE = Não estimável

16 Modo de fornecimento/armazenamento e manuseio

[0298] Os tabletes de ERLEADA (apalutamida) 60 mg revestidos por filme são de ligeiramente amarelados a verde-acinzentados, com formato oblongo, marcados com "AR 60" em uma das faces. Os tabletes de ERLEADA 60 mg estão disponíveis em frascos com 120 com-

primidos. Cada frasco contém dessecante à base de sílica gel.

Número NDC 59676□600□12

Armazenamento e manuseio

[0299] Conservar a uma temperatura de 20°C a 25°C (68°F a 77°F); excursões permitidas na faixa de 15°C a 30°C (59°F a 86°F) *[consulte Temperatura ambiente controlada USP]*.

[0300] Conservar na embalagem original. Não descartar o dessecante. Proteger da luz e da umidade.

17 Informações de aconselhamento ao paciente

[0301] *Recomendar ao paciente que leia a rotulagem para pacientes aprovada pela FDA (Informações ao paciente).*

Quedas e fraturas

- Informar aos pacientes que o ERLEADA está associado a uma maior incidência de quedas e fraturas *[consulte Advertências e precauções (5.1)]*.

Convulsões

- Informar aos pacientes que o ERLEADA tem sido associado a um maior risco de convulsão. Discutir as condições que podem predispor a convulsões e os medicamentos que podem baixar o limiar convulsivo. Aconselhar os pacientes quanto ao risco de se envolver em qualquer atividade onde a perda súbita de consciência poderia causar graves danos a si mesmas ou a outros. Informar aos pacientes que entrem imediatamente em contato com seu profissional de saúde se experimentarem uma convulsão *[consulte Advertências e precauções (5.2)]*.

Erupção cutânea

- Informar aos pacientes que o ERLEADA está associado a erupções cutâneas e que informem seu profissional de saúde caso desenvolvam uma erupção cutânea *[consulte Reações adversas (6.1)]*.

Dosagem e administração

- Informar aos pacientes recebendo terapia concomitante com análogo de hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) que eles precisam manter esse tratamento durante o curso de tratamento com ERLEADA.

- Recomendar aos pacientes que tomem sua dose à mesma hora de cada dia (uma vez por dia). ERLEADA pode ser tomado com ou sem alimentos. Cada comprimido precisa ser engolido inteiro.

- Informar aos pacientes que, no caso de falhar uma dose diária de ERLEADA, eles devem tomar sua dose normal assim que possível no mesmo dia, com um retorno ao calendário normal no dia seguinte. O paciente não deverá tomar comprimidos adicionais para compensar a dose esquecida [*consulte Posologia e administração (2.1)*].

Toxicidade embrio-fetal

- Informar aos pacientes que o ERLEADA pode ser prejudicial para um feto em desenvolvimento. Aconselhar os pacientes tendo relações sexuais com parceiras do sexo feminino com potencial reprodutivo para que usem contracepção eficaz durante o tratamento e por 3 meses após a última dose de ERLEADA. Aconselhar os pacientes do sexo masculino para que usem um preservativo se estiverem tendo relações sexuais com uma mulher grávida [*consulte Uso em populações específicas (8.1, 8.3)*].

Infertilidade

- Aconselhar os pacientes do sexo masculino que ERLEADA pode alterar a fertilidade, e para que não doem esperma durante a terapia e por 3 meses após a última dose de ERLEADA [*consulte Uso em populações específicas (8.3)*].

Fabricado por:

Janssen Ortho LLC

Gurabo, PR 00778

Fabricado por:

Janssen Products, LP

Horsham, PA, EUA, 19044

© 2018 Janssen Pharmaceutical Companies

<p>INFORMAÇÕES AO PACIENTE</p> <p>ERLEADA™ (er lee'dah)</p> <p>(apalutamida)</p> <p>Comprimidos</p>
<p>O que é ERLEADA?</p> <p>ERLEADA é um medicamento usado para tratar um câncer de próstata que não tenha se espalhado para outras partes do corpo e já não responde a um tratamento médico ou cirúrgico que baixe a testosterona.</p> <p>Não se sabe se ERLEADA é seguro ou eficaz em crianças.</p>
<p>Não tome ERLEADA se você:</p> <p>estiver grávida ou puder engravidar. ERLEADA pode prejudicar o feto.</p> <p>for do sexo feminino. ERLEADA não se destina ao uso em mulheres.</p>
<p>Antes de tomar ERLEADA, informe seu profissional de saúde sobre todas as suas condições médicas, inclusive se:</p> <p>tiver uma história prévia de convulsões, lesão cerebral, acidente vascular cerebral ou tumores cerebrais</p> <p>tiver uma parceira que está grávida ou que possa engravidar. Os homens que sejam sexualmente ativos com uma mulher grávida precisam usar um preservativo durante e por 3 meses após o tratamento com ERLEADA. Se sua parceira sexual puder engravidar, um contraceptivo eficaz (contracepção) precisa ser usado durante o tratamento e por 3 meses após o término. Fale com seu profissional de saúde se tiver dúvidas sobre controle de natalidade.</p> <p>Informe seu médico sobre todos os medicamentos que toma, inclusive medicamentos com e sem prescrição médica, vitaminas e suplementos herbais. ERLEADA pode interagir com muitos outros medicamentos.</p> <p>Você não deve começar ou interromper qualquer medicamento antes de conversar com o profissional de saúde que prescreveu ERLEADA.</p> <p>Conheça os medicamentos que você toma. Mantenha uma lista deles para mostrar a seu profissional de saúde e a seu farmacêutico quando começar a tomar um novo medicamento.</p>

Como devo tomar ERLEADA?

Tome ERLEADA exatamente como indicado por seu profissional de saúde.

Tome a dose prescrita de ERLEADA 1 vez ao dia, na mesma hora em cada dia.

Tome ERLEADA com ou sem alimentos.

Engula os comprimidos de ERLEADA inteiros.

Seu profissional de saúde pode alterar sua dose, se necessário.

Não pare de tomar sua dose prescrita de ERLEADA sem primeiro falar com seu profissional de saúde.

Se falhar uma dose de ERLEADA, tome sua dose normal o mais rapidamente possível no mesmo dia. Volte a seu cronograma normal no dia seguinte. Você não deve tomar comprimidos adicionais para compensar a dose que se esqueceu de tomar.

Você precisa começar ou continuar uma terapia com análogo de hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) durante seu tratamento com ERLEADA, a menos que você tenha passado por uma cirurgia para diminuir a quantidade de testosterona em seu corpo (castração cirúrgica).

Se tomar demasiado ERLEADA, entre em contato com seu profissional de saúde ou vá para o atendimento de emergência do hospital mais próximo.

Seu médico poderá fazer análises de sangue para verificar a ocorrência de efeitos colaterais.

Quais são os possíveis efeitos colaterais de ERLEADA?

ERLEADA pode causar efeitos colaterais graves, incluindo:

Quedas e fraturas. O tratamento com ERLEADA pode fazer com que ossos e músculos enfraqueçam e pode aumentar seu risco para quedas e fraturas. Quedas e fraturas têm acontecido com pessoas durante o tratamento com ERLEADA. As quedas não foram causadas pela perda de consciência (desmaio) ou convulsões. Seu médico irá monitorar seus riscos para quedas e fraturas durante o tratamento com ERLEADA.

Convulsão. Se tomar ERLEADA, você poderá estar em risco de ter uma convulsão. Você precisa evitar atividades onde uma súbita perda de consciência poderia causar graves danos a você ou a outros. Informe seu profissional de saúde imediatamente se tiver uma perda de consciência ou convulsão. Seu profissional de saúde interromperá o uso de ERLEADA se você tiver uma convulsão durante o tratamento.

Os efeitos colaterais mais comuns de ERLEADA incluem:

cansaço excessivo	perda de peso
pressão arterial alta	dor articular
erupção cutânea	quedas
diarreia	ondas de calor
náusea	lesão óssea (fratura)
diminuição do apetite	inchaço nas mãos, tornozelos ou pés

ERLEADA pode causar problemas de fertilidade em seres do sexo masculino, os quais podem afetar a capacidade de ter filhos. Fale com seu profissional de saúde se tiver preocupação quanto a fertilidade. Não doe esperma durante o tratamento com ERLEADA e durante 3 meses após a última dose de ERLEADA. Informe seu profissional de saúde se tiver qualquer efeito secundário que incomode ou não desapareça.

Estes não são todos os possíveis efeitos colaterais de ERLEADA.

Consulte seu médico para obter aconselhamento médico quanto a efeitos colaterais. Você pode relatar os efeitos colaterais à FDA pelo telefone 1-800-FDA-1088.

Como devo armazenar o ERLEADA?

Conservar ERLEADA à temperatura ambiente, entre 20°C e 25°C (68°F a 77°F).

Conservar ERLEADA na embalagem original.

O frasco de ERLEADA contém um pacote de dessecante para ajudar a manter seu medicamento seco (protegê-lo da umidade). Não jogar fora (descartar) o dessecante.

Proteja o ERLEADA contra a luz e a umidade.

Manter ERLEADA e todos os medicamentos fora do alcance de crianças.

Informações gerais sobre o uso seguro e eficaz de ERLEADA.

Às vezes os medicamentos são prescritos para fins diferentes daqueles mencionados em uma bula. Não use ERLEADA para uma condição para a qual não foi prescrito. Não dê ERLEADA a outras pessoas, mesmo que elas tenham os mesmos sintomas que você. Isso pode prejudicá-las.

Se desejar mais informações, fale com seu profissional de saúde. Você pode pedir a seu profissional de saúde ou farmacêutico informações sobre o ERLEADA que estão escritas para profissionais de saúde.

Quais são os ingredientes de ERLEADA?

Ingrediente ativo:

apalutamida

Ingredientes Inativos:

sílica coloidal anidra, croscarmelose sódica, acetato succinato de hidroxipropilmetil-

celulose, estearato de magnésio, celulose microcristalina e celulose microcristalina silicificada. O revestimento com filme contém preto de óxido de ferro, amarelo de óxido de ferro, poli(glicol etilênico), poli(álcool vinílico), talco e dióxido de titânio.

Fabricado por: Janssen Ortho LLC, Gurabo, PR 00778

Fabricado por: Janssen Products, LP, Horsham, PA, EUA 19044

© 2018 Janssen Pharmaceutical Companies

Para obter mais informações, entre em contato com Janssen Products, LP em 1-800-526-7736 (1-800-JANSSEN) ou visite www.erleada.com.

[0302] Esta bula foi aprovada pela FDA dos Estados Unidos da América.

Emitido: Fevereiro/2018

[0303] Os exemplos e as modalidades aqui descritos se destinam apenas a propósitos de ilustração e várias modificações ou alterações sugeridas aos versados na técnica estarão incluídas no espírito e alcance deste pedido de patente, e no escopo das reivindicações em anexo.

REIVINDICAÇÕES

1. Método para tratar câncer de próstata resistente à castração não metastática caracterizado por compreender administrar um produto de fármaco aprovado que contém um antiandrogênio a um ser humano do sexo masculino com um câncer de próstata resistente à castração não metastática em uma quantidade que é descrita em um marcador de produto de fármaco para o dito produto de fármaco.

2. Método, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o câncer de próstata resistente à castração não metastática ser um câncer de próstata resistente à castração não metastática de alto risco.

3. Método, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por um ser humano do sexo masculino ter o dito câncer de próstata resistente à castração não metastática e ter um tempo de duplicação de antígeno específico da próstata (TDAEP) que é menor ou igual a 10 meses.

4. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado por um ser humano do sexo masculino, que tem o dito câncer de próstata resistente à castração não metastática, ter recebido pelo menos uma terapia anterior para o tratamento de câncer.

5. Método, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por a terapia anterior para o tratamento de câncer ser bicalutamina ou flutamida.

6. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado por um ser humano do sexo masculino, que tem o dito câncer de próstata resistente à castração não metastática, nunca ter sido tratado.

7. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado por um ser humano do sexo masculino, que

tem o dito câncer de próstata resistente à castração não metastática, ser um adulto.

8. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado por a administração do antiandrogênio fornecer um aumento na sobrevivência isenta de metástase de um ser humano do sexo masculino.

9. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado por a administração do antiandrogênio fornecer atividade antitumoral melhorada, conforme medido em tempo para metástase (TPM), taxa de sobrevivência isenta de progressão (SIP), tempo para progressão sintomática, taxa de sobrevivência geral (SG) ou tempo para iniciação de quimioterapia citotóxica.

10. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado por a administração do antiandrogênio resultar em um evento adverso não maior que grau 3.

11. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado por o antiandrogênio ser um antiandrogênio de segunda geração.

12. Método, de acordo com a reivindicação 11, caracterizado por o antiandrogênio ser apalutamida, darolutamida ou enzalutamida.

13. Método, de acordo com a reivindicação 12, caracterizado por o antiandrogênio ser enzalutamida.

14. Método, de acordo com a reivindicação 12, caracterizado por o antiandrogênio ser apalutamida.

15. Método, de acordo com a reivindicação 13, caracterizado por enzalutamida ser administrada diariamente.

16. Método, de acordo com a reivindicação 14, caracterizado por apalutamida ser administrada diariamente.

17. Método, de acordo com a reivindicação 14, caracteriza-

do por apalutamida ser administrada por via oral em um cronograma de dosagem diária contínua.

18. Método, de acordo com a reivindicação 14, caracterizado por apalutamida ser administrada por via oral em uma dose de cerca de 240 mg por dia.

19. Método, de acordo com a reivindicação 14, caracterizado por apalutamida ser administrada por via oral em uma dose de cerca de 60 mg quatro vezes por dia.

20. Método, de acordo com a reivindicação 14, caracterizado por apalutamida estar presente em uma forma de dosagem sólida.

21. Método, de acordo com a reivindicação 20, caracterizado por apalutamida ser formulada como um comprimido.

22. Método, de acordo com a reivindicação 14, caracterizado por a quantidade de apalutamida administrada ser reduzida quando coadministrada com um ou mais dentre:

(a) um inibidor de CYP2C8, de preferência genfibrozila ou clopidogrel; ou

(b) um inibidor de CYP3A4, de preferência cetoconazol ou ritonavir.

23. Método, de acordo com a reivindicação 14, caracterizado por apalutamida não ser coadministrado com:

(a) medicamentos que são principalmente metabolizados por CYP3A4, de preferência darunavir, felodipina, midazolam ou sinvastatina;

(b) medicamentos que são principalmente metabolizados por CYP2C19, de preferência diazepam ou omeprazol;

(c) medicamentos que são principalmente metabolizados por CYP2C9, de preferência varfarina ou fenitoína; ou

(d) medicamentos que são substratos de UGT, de preferência levotiroxina ou ácido valproico.

24. Método, de acordo com a reivindicação 14, caracterizado por apalutamida não ser coadministrado com:

(a) medicamentos que são substratos de P-gp, de preferência fexofenadina, colquicina, etexilato de dabigatrana ou digoxina; ou

(b) substratos de BCRP/OATP1B1, de preferência lapatinib, metotrexato, rosuvastatina ou repaglinida.

25. Método para vender um produto de fármaco aprovado que compreende apalutamida, o dito método caracterizado por vender tal produto de fármaco, em que um marcador de produto de fármaco para um fármaco de referência listado para tal produto de fármaco inclui instruções para tratar câncer de próstata resistente à castração não metastática.

26. Método, de acordo com a reivindicação 25, caracterizado por o produto de fármaco ser um produto de fármaco da ANDA, um produto de fármaco do pedido de registro de novo fármaco complementar ou um produto de fármaco 505(b)(2).

27. Método para colocar à venda um produto de fármaco aprovado que compreende apalutamida, caracterizado por o dito método colocar à venda tal produto de fármaco, em que um marcador de produto de fármaco para um fármaco de referência listado para tal produto de fármaco inclui instruções para tratar câncer de próstata resistente à castração não metastática.

28. Método, de acordo com a reivindicação 27, caracterizado por o produto de fármaco ser um produto de fármaco da ANDA, um produto de fármaco do pedido de registro de novo fármaco complementar ou um produto de fármaco 505(b)(2).

29. Método para vender um produto de fármaco aprovado que compreende apalutamida, caracterizado por o dito método vender tal produto de fármaco, em que o marcador de produto de fármaco para um fármaco de referência listado para tal produto de fármaco com-

preende dados de sobrevivência isenta de metástase.

30. Método, de acordo com a reivindicação 29, caracterizado por os dados de sobrevivência isenta de metástase para apalutamida em combinação com o braço de terapia de deprivação de androgênio terem uma média de cerca de 40,5 meses.

31. Método para colocar à venda um produto de fármaco aprovado que compreende apalutamida, o dito método caracterizado por colocar à venda tal produto de fármaco, em que o marcador de produto de fármaco para um fármaco de referência listado para tal produto de fármaco compreende dados de sobrevivência isenta de metástase.

32. Método, de acordo com a reivindicação 31, caracterizado por os dados de sobrevivência isenta de metástase para apalutamida em combinação com o braço de terapia de deprivação de androgênio terem uma média de cerca de 40,5 meses.

33. Método para melhorar a sobrevivência isenta de metástase em um ser humano do sexo masculino com câncer de próstata resistente à castração não metastática, caracterizado por o dito método compreender administrar ao dito ser humano do sexo masculino um produto de fármaco aprovado que compreende apalutamida em combinação com terapia de deprivação de androgênio.

34. Método, de acordo com a reivindicação 33, caracterizado por a sobrevivência isenta de metástase mediana ser de cerca de 40,5 meses.

35. Método, de acordo com a reivindicação 33 ou 34, caracterizado por o produto de fármaco aprovado ser um produto de fármaco da ANDA ou um produto de fármaco do pedido de registro de novo fármaco complementar.

36. Método para melhorar a sobrevivência isenta de metástase em um ser humano do sexo masculino com câncer de próstata

resistente à castração não metastática, caracterizado por o dito método compreender fornecer ao dito ser humano do sexo masculino um produto de fármaco aprovado que compreende apalutamida em combinação com terapia de deprivação de androgênio.

37. Método, de acordo com a reivindicação 36, caracterizado por a sobrevivência isenta de metástase mediana ser de cerca de 40,5 meses.

38. Método, de acordo com a reivindicação 36 ou 37, caracterizado por o produto de fármaco aprovado ser um produto de fármaco da ANDA ou um produto de fármaco do pedido de registro de novo fármaco complementar.

39. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 36 a 38, caracterizado por o marcador de produto de fármaco para um fármaco de referência listado para tal produto de fármaco incluir instruções para tratar câncer de próstata resistente à castração não metastática.

40. Produto de fármaco aprovado com pelo menos uma indicação aprovada, caracterizado por o dito produto de fármaco aprovado compreender apalutamida.

41. Produto de fármaco aprovado, de acordo com a reivindicação 40, caracterizado por o produto de fármaco aprovado ser um produto de fármaco da NDA, um produto de fármaco da ANDA, um produto de fármaco de pedido de registro de novo fármaco suplementar ou um produto de fármaco 505(b)(2).

42. Produto de fármaco aprovado, de acordo com a reivindicação 40, caracterizado por produto de fármaco de referência listado para o produto de fármaco aprovado incluir um marcador de produto de fármaco.

43. Produto de fármaco aprovado, de acordo com a reivindicação 42, caracterizado por o marcador de produto de fármaco com-

preender dados de sobrevivência isenta de metástase.

44. Produto de fármaco aprovado, de acordo com a reivindicação 43, caracterizado por os dados de sobrevivência isenta de metástase para apalutamida em combinação com o braço de terapia de deprivação de androgênio terem uma média de cerca de 40,5 meses.

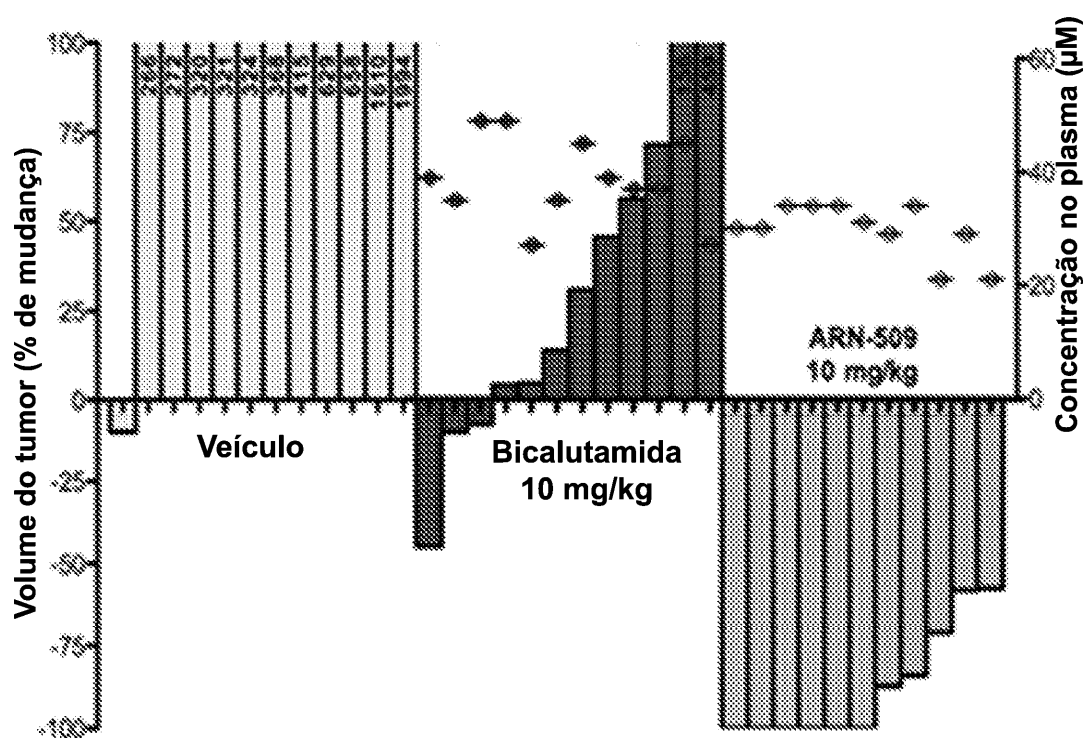


FIG. 1

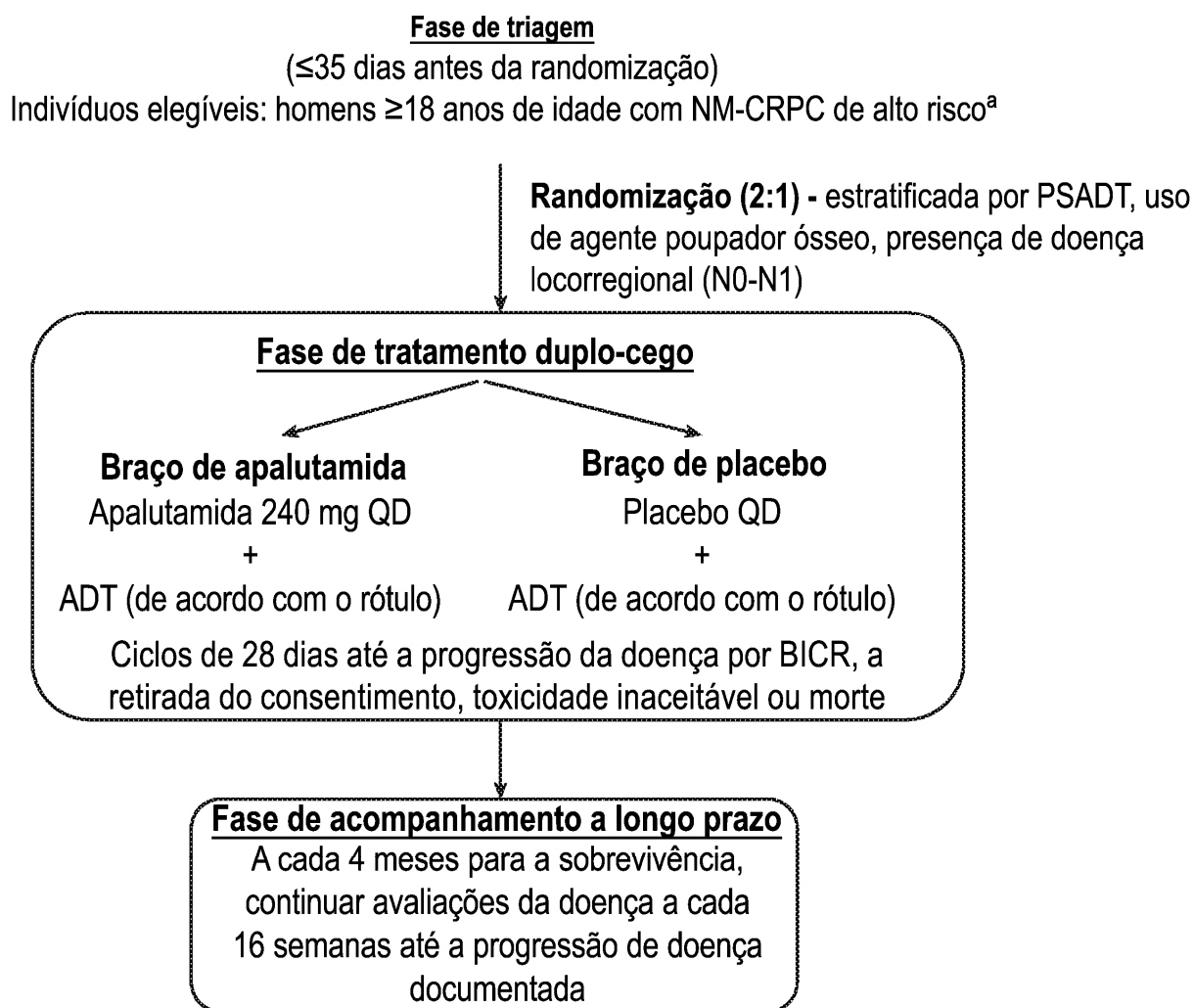
FIG. 2

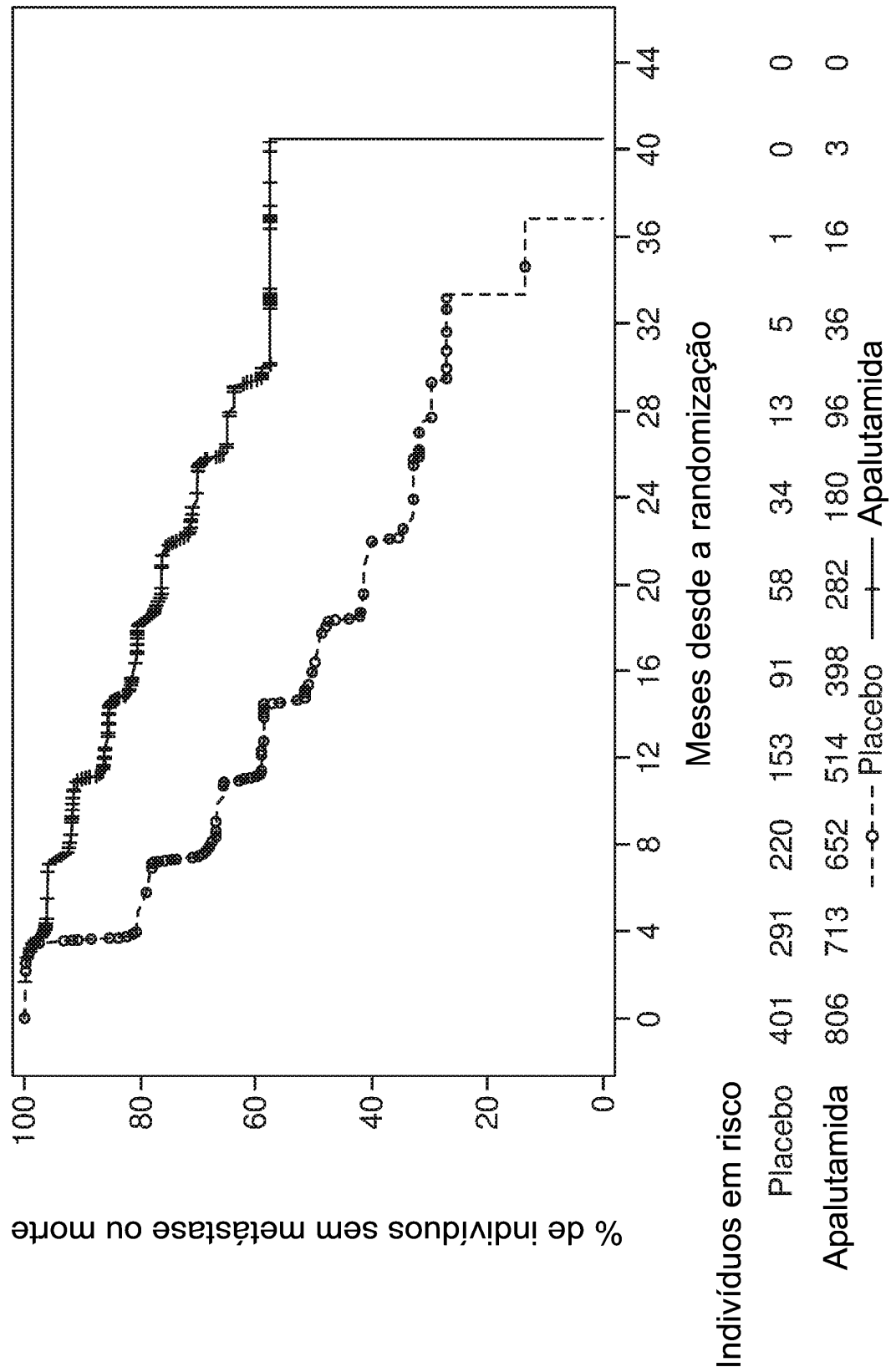
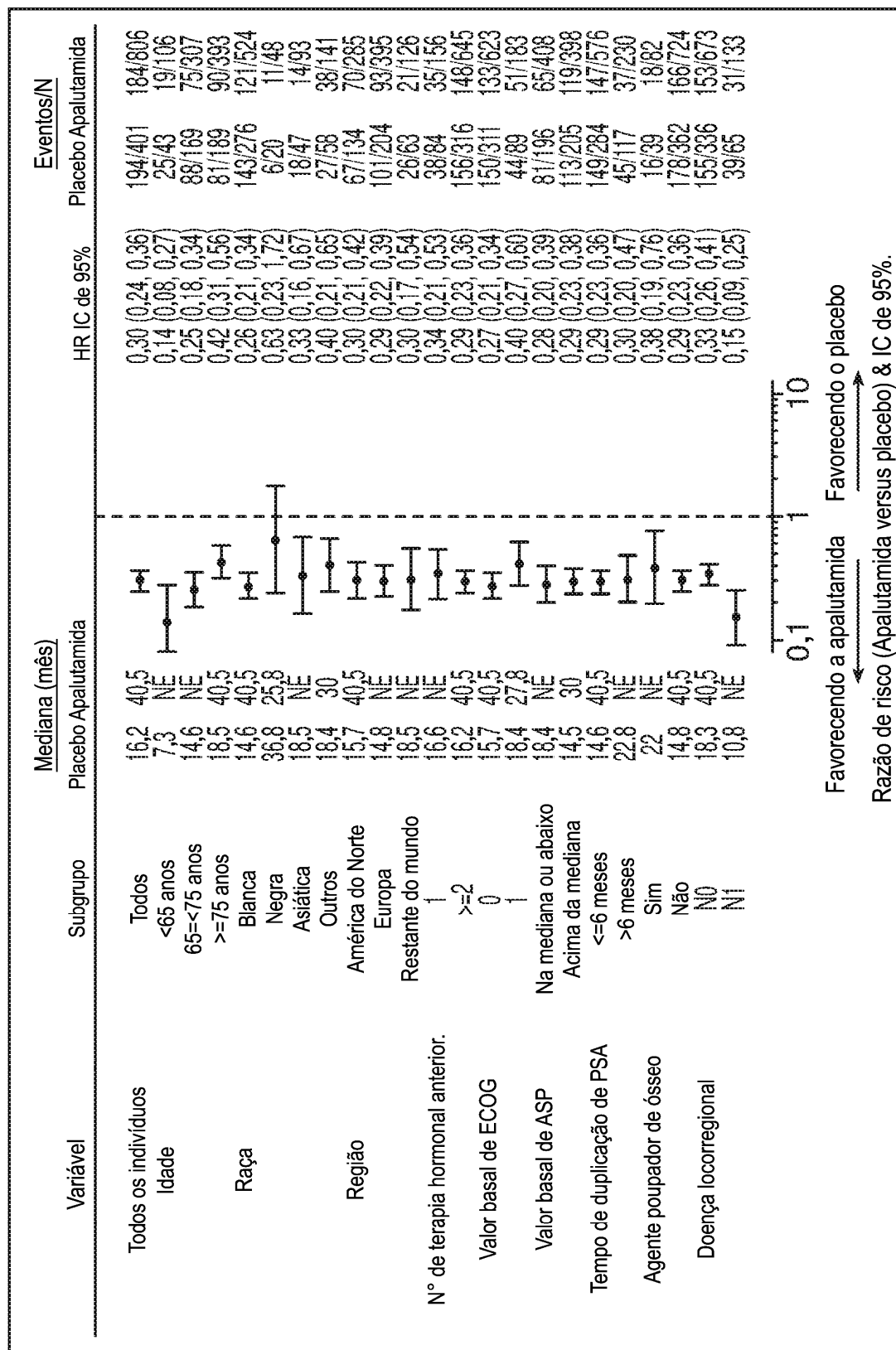
FIG. 3

FIG. 4

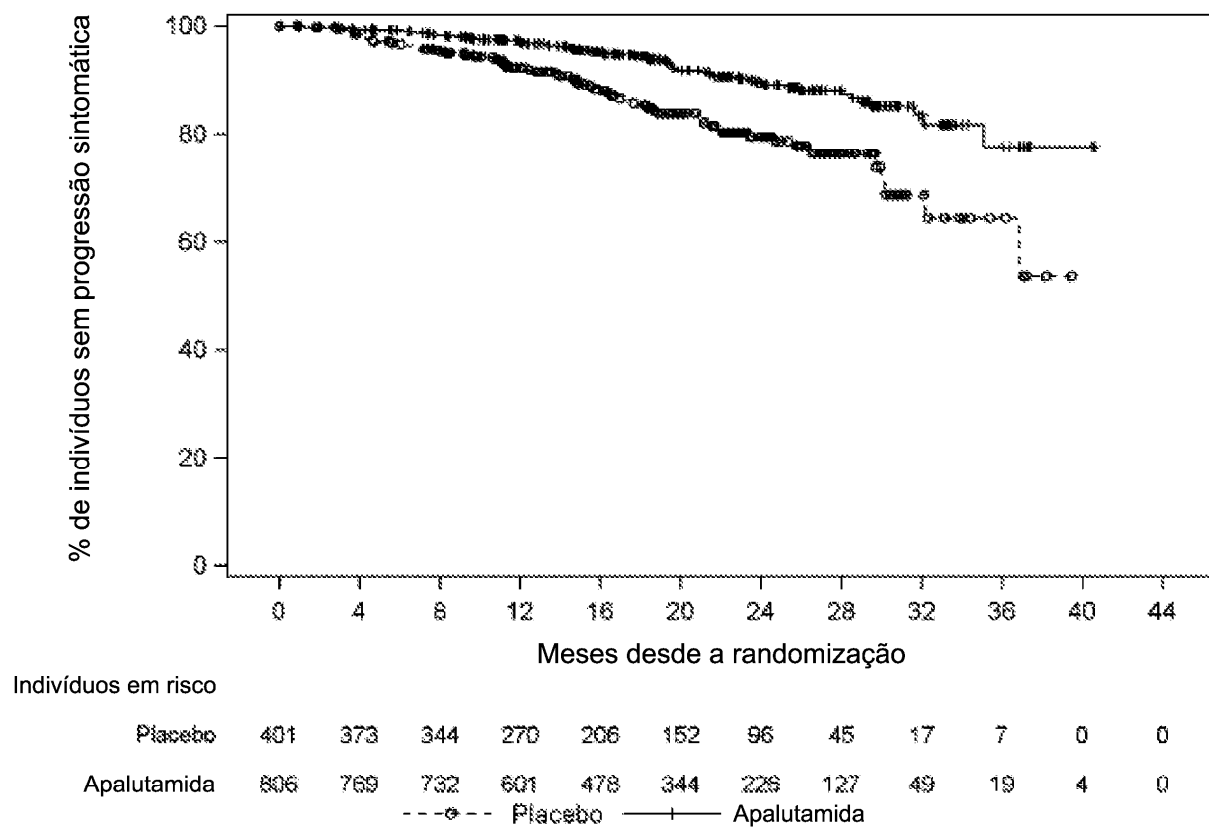
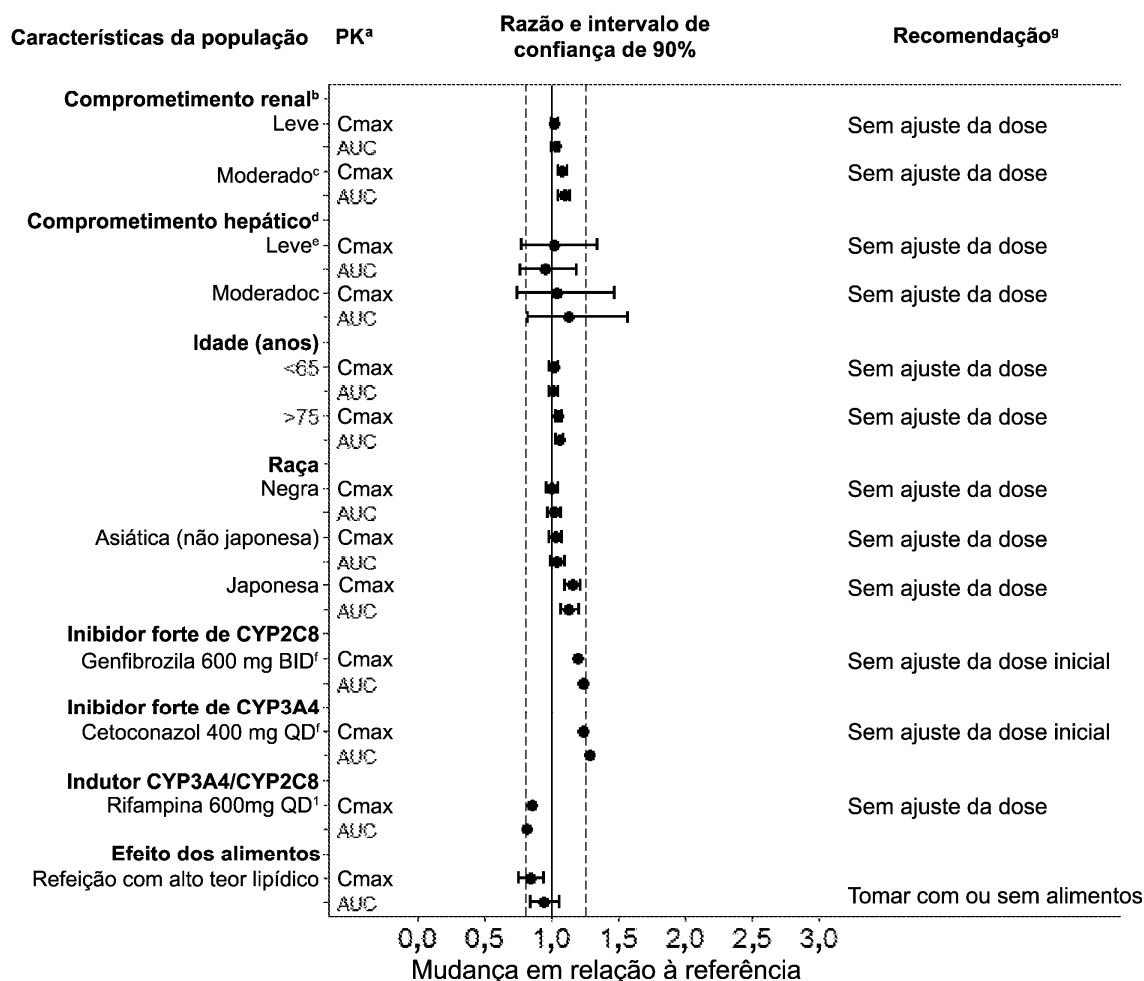
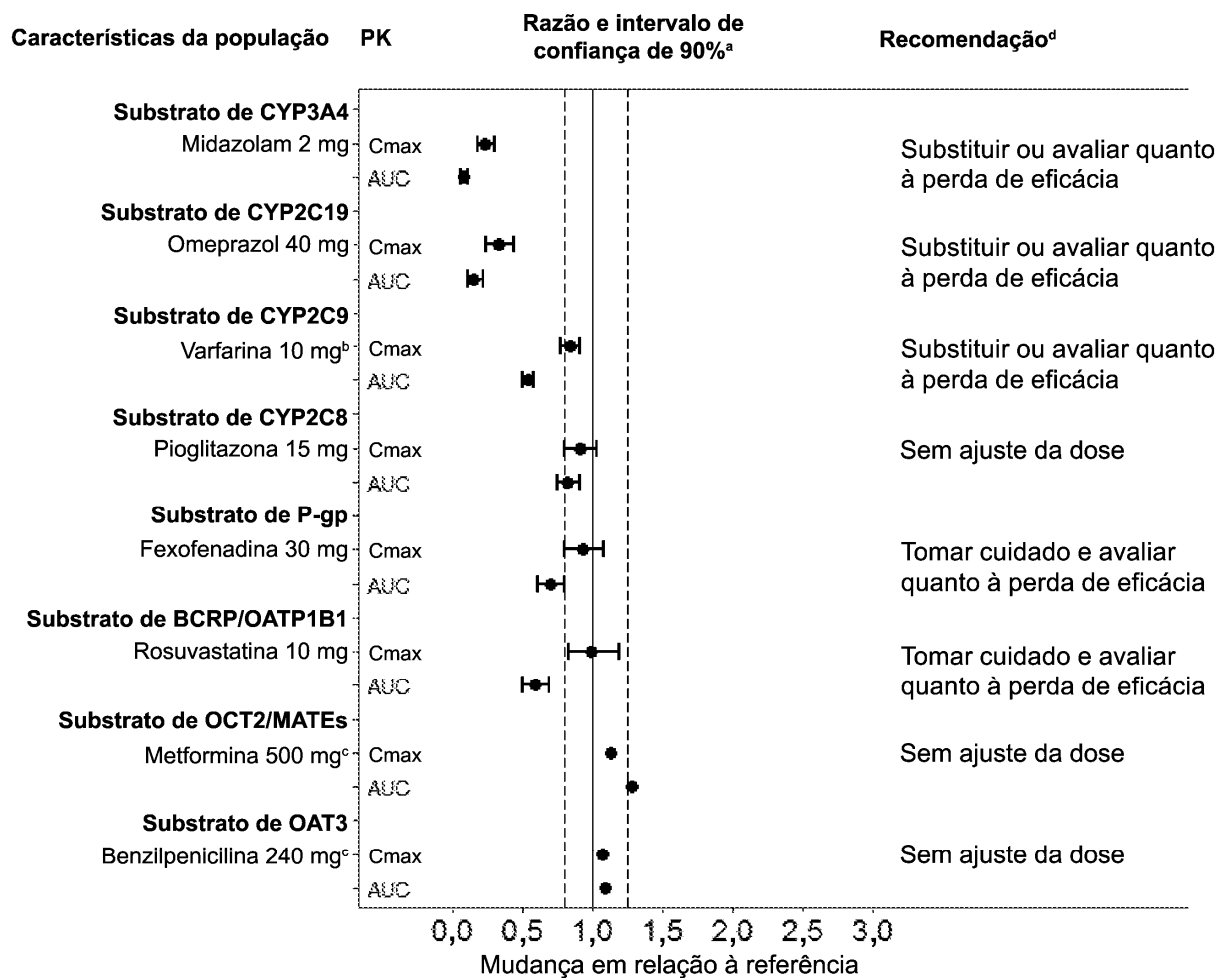


FIG. 5



- ^a Os parâmetros (C_{max} and AUC) de farmacocinética (Pk) são para apalutamida, exceto nos estudos de interação medicamentosa, onde são para porções de ativo (isto é, apalutamida não ligada + N-desmetil apalutamida não ligada ajustada quanto à potência)
- ^b O grau de comprometimento renal foi determinado com base em eGGR usando a equação do estudo de modificação da dieta na doença renal (MDRD); normal (≥ 90 mL/min/1,73 m²), leve (60 a 89 mL/min/1,73 m²), moderado (30 a 59 mL/min/1,73 m²)
- ^c Os dados incluíam 2 indivíduos com comprometimento renal grave (≤ 29 mL/min/1,73 m²)
- ^d O grau de comprometimento hepático foi determinado com base na classificação Child-Pugh; leve (Child-Pugh A), moderada (Child-Pugh B)
- ^e Uma análise de PK da população demonstrou que o comprometimento hepático leve (com base nos critérios do National Cancer Institute) não influencia a exposição da apalutamida
- ^f Efeitos das porções de ativo sobre a PK em estado estável, com base em simulações
- ^g Consulte Interações medicamentosas (7.1 e 7.2) e Uso em populações específicas (8.6 e 8.7)

FIG. 6



^a combinação/não combinação

^b S-varfarina foi medida no estudo

^c com base em simulações

^d consulte Interações medicamentosas (7.3 e 7.4)

FIG. 7

RESUMO

Patente de Invenção: **"ANTIANDROGÊNICOS PARA O TRATAMENTO DE CÂNCER DE PRÓSTATA NÃO METASTÁTICO RESISTENTE À CASTRAÇÃO"**.

A presente invenção refere-se a métodos para tratar câncer de próstata resistente à castração não metastática com o uso de um produto de fármaco aprovado que compreende apalutamida, enzalutamida ou darolutamida. Também são descritos aqui produtos de fármaco que contêm apalutamida, enzalutamida ou darolutamida, e métodos para vender ou colocar à venda um produto de fármaco antian-drogênio.