



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **129105** (13) **C2**
(51) МПК (2024.01)

A61K 31/4178 (2006.01)
A61K 31/4152 (2006.01)
A61K 31/4155 (2006.01)
A61K 31/4166 (2006.01)
A61K 31/192 (2006.01)
A61K 31/4365 (2006.01)
A61K 31/426 (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61P 35/00

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ
"УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

- (21) Номер заявки: **а 2020 02915**
- (22) Дата подання заявки: **30.04.2018**
- (24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: **16.01.2025**
- (31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **62/572,791, 62/617,745, 62/630,594**
- (32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **16.10.2017, 16.01.2018, 14.02.2018**
- (33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заяву: **US, US, US**
- (41) Публікація відомостей про заяву: **20.01.2021, Бюл.№ 3**
- (46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: **15.01.2025, Бюл.№ 3**
- (86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: **PCT/US2018/030100, 30.04.2018**
- (72) Винахідник(и): **Моліна Артуро (US)**
- (73) Володілець (володільці): **АРАГОН ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ІНК., 10990 Wilshire Blvd., Suite 440, Los Angeles, California 90024, USA (US)**
- (74) Представник: **Петров Андрій Володимирович, реєстр. №139**

- (56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
WO 2014/052237 A1, 03.04.2014
Janssen Biotech, Inc., "Janssen Submits New Drug Application to U.S. FDA for Apalutamide (ARN-509) to Treat Men with Non-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer", (2017-10-11), URL: <https://www.prnewswire.com/news-releases/janssen-submits-new-drug-application-to-us-fda-for-apalutamide-arn-509-to-treat-men-with-non-metastatic-castration-resistant-prostate-cancer-300534704.html>, (2018-07-12)
SMITH MATTHEW R ET AL, "Phase 2 Study of the Safety and Antitumor Activity of Apalutamide (ARN-509), a Potent Androgen Receptor Antagonist, in the High-risk Nonmetastatic Castration-resistant Prostate Cancer Cohort", EUROPEAN UROLOGY, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, (20160506), vol. 70, no. 6, doi:10.1016/J.EURURO.2016.04.023, ISSN 0302-2838, pages 963 - 970
NEAL D. SHORE ET AL., "Novel Antiandrogen ARN-509 in High-Risk Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer", THE JOURNAL OF UROLOGY, (20150519), vol. 193, no. 4S)
GEYNISMAN DANIEL M ET AL, "Second-generation Androgen Receptor-targeted Therapies in Nonmetastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Effective Early Intervention or Intervening Too Early?", EUROPEAN UROLOGY, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, (20160526), vol. 70, no. 6, doi:10.1016/J.EURURO.2016.05.026, ISSN 0302-2838, pages 971-973
DAVID F. PENSON ET AL, "Enzalutamide Versus Bicalutamide in Castration-Resistant Prostate Cancer: The STRIVE Trial", JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY, US, (20160620), vol. 34, no. 18, doi:10.1200/JCO.2015.64.9285, ISSN 0732-183X, pages 2098-2106
NEAL D. SHORE, "Darolutamide (ODM-201) for the treatment of prostate cancer", EXPERT OPINION ON PHARMACOTHERAPY, LONDON, UK, (20170613), vol. 18, no. 9, doi:10.1080/14656566.2017.1329820, ISSN 1465-6566, pages 945-952

UA 129105 C2

(54) АНТИАНДРОГЕНИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ НЕМЕТАСТАТИЧНОГО РЕЗИСТЕНТНОГО ДО КАСТРАЦІЇ РАКУ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ

(57) Реферат:

Винахід стосується застосування апалутаміду для покращення виживаності без метастазів у людини чоловічої статі з неметастатичним резистентним до кастрації раком передміхурової залози, причому апалутамід вводять вказаній людині чоловічої статі в ефективній кількості в комбінації з антиандрогенною терапією, і причому середня виживаність без метастазів для популяції людей чоловічої статі, яким вводять апалутамід в комбінації з антиандрогенною терапією, становить 40,5 місяці.

ГАЛУЗЬ ТЕХНІКИ, ДО ЯКОЇ НАЛЕЖИТЬ ВІНАХІД

У цьому документі розкриті способи лікування неметастатичного резистентного до кастрації раку передміхурової залози за допомогою схваленого лікарського препарату, що містить антиандроген, який вибирають з групи, що складається з ензалутаміду, апалутаміду та даролутаміду. Також розкриті способи продажу або пропонування для продажу схваленого лікарського препарату, що містить антиандроген, який вибирають з групи, що складається з ензалутаміду, апалутаміду та даролутаміду.

РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

Рак передміхурової залози є другим за частотою діагностування раком і шостою основною причиною смерті від раку в чоловіків, становлячи 14 % (903 500) загальної кількості нових випадків раку та 6 % (258 400) загальної кількості смертей від раку в чоловіків по всьому світі. Перебіг раку передміхурової залози від встановлення діагнозу до смерті краще класифікувати як низку клінічних стадій на основі ступеня захворювання, гормонального статусу та відсутності або наявності виявлюваних метастазів: локалізоване захворювання, підвищені рівні простатоспецифічного антигену (ПСА) після променевої терапії або хірургічного втручання без виявлюваних метастазів і клінічні метастази на стадії без кастрації або з кастрацією. Незважаючи на те, що хірургічне втручання, променева терапія або їхня комбінація може призводити до одужання пацієнтів із локалізованим захворюванням, у значної частини цих пацієнтів відбувається рецидив захворювання, про що свідчить підвищення рівня ПСА, що може призводити до розвитку метастазів, особливо в групі високого ризику, тобто до переходу до летальної стадії захворювання.

Пригнічення андрогенів є стандартним видом лікування, як правило, з передбачуваним результатом: зниженням рівня ПСА, періодом стабільності, протягом якого не відбувається проліферації пухлини, з наступним підвищенням рівня ПСА й відновленням росту у формі резистентного до кастрації захворювання. Історично антиандрогенна терапія (ADT) була стандартним лікуванням для пацієнтів із метастатичним раком передміхурової залози.

Дослідження резистентних до кастрації форм раку передміхурової залози способом молекулярного профілювання зазвичай демонструють підвищену експресію андрогенних рецепторів (AR), яка може відбуватися шляхом ампліфікації генів AR або за допомогою інших механізмів.

Потрібен антагоніст AR наступного покоління, який подолає потенційні терапевтичні недоліки існуючих терапій. Розкриті способи спрямовані на задоволення цих та інших важливих потреб.

СУТЬ ВІНАХОДУ

У цьому документі розкриті способи лікування неметастатичного резистентного до кастрації раку передміхурової залози, які містять, включають або включають по суті застосування безпечної й ефективної кількості щонайменше одного антиандрогену людиною чоловічої статі, яка має або в якій підозрюють неметастатичний резистентний до кастрації рак передміхурової залози. У деяких варіантах втілення неметастатичний резистентний до кастрації рак передміхурової залози являє собою неметастатичний резистентний до кастрації рак передміхурової залози високого ризику. У деяких варіантах втілення людина чоловічої статі має вказаний неметастатичний резистентний до кастрації рак передміхурової залози та має час подвоєння простатоспецифічного антигену (PSADT), який менше або дорівнює 10 місяцям. У додаткових варіантах втілення людина чоловічої статі, яка має вказаний неметастатичний резистентний до кастрації рак передміхурової залози, отримувала щонайменше одну попередню терапію для лікування раку, причому необов'язково попередня терапія для лікування раку є бікалутаміном або флутамідом. В інших додаткових варіантах втілення людина чоловічої статі, яка має вказаний неметастатичний резистентний до кастрації рак передміхурової залози, раніше не проходила лікування. В інших варіантах втілення людина чоловічої статі, яка має вказаний неметастатичний резистентний до кастрації рак передміхурової залози, є дорослою.

У деяких варіантах втілення застосування антиандрогену забезпечує підвищення виживаності без метастазів людини чоловічої статі. У деяких варіантах втілення застосування антиандрогену забезпечує покращену протипухлинну дію, яку визначають за часом до появи метастазів (TTM), коефіцієнтом виживаності без прогресування захворювання (PFS), часом до прогресування симптомів, коефіцієнтом загальної виживаності (OS) або часом до початку цитотоксичної хіміотерапії. В інших варіантах втілення застосування безпечної й ефективною кількості антиандрогену призводить лише тільки до небажаних подій 3-го ступеня.

У деяких варіантах втілення антиандроген являє собою антиандроген другого покоління. У певних варіантах втілення антиандроген являє собою апалутамід, ензалутамід або

даролутамід. У певних варіантах втілення антиандроген являє собою апалутамід. У певних варіантах втілення антиандроген являє собою ензалутамід. У певних варіантах втілення антиандроген являє собою даролутамід.

У деяких варіантах втілення способи лікування неметастатичного резистентного до кастрації раку передміхурової залози містять, включають або включають по суті застосування безпечної й ефективної кількості апалутаміду людиною чоловічої статі з неметастатичним резистентним до кастрації раком передміхурової залози, причому апалутамід застосовують перорально. У деяких варіантах втілення апалутамід застосовують щодоби. У деяких варіантах втілення апалутамід застосовують перорально за схемою безперервного щодобового введення дози. У додаткових варіантах втілення апалутамід застосовують перорально в дозі приблизно 240 мг на добу. В інших варіантах втілення апалутамід застосовують перорально в дозі приблизно 60 мг чотири рази на добу.

У деяких варіантах втілення апалутамід присутній у твердій пероральній лікарській формі. У деяких варіантах втілення апалутамід введено до складу лікарської форми таблетки. У деяких варіантах втілення апалутамід введено до складу лікарської форми м'якої желатинової капсули. У деяких варіантах втілення апалутамід введено до складу лікарської форми капсули з твердою оболонкою.

У деяких варіантах втілення ензалутамід присутній у твердій пероральній лікарській формі. У деяких варіантах втілення ензалутамід введено до складу лікарської форми таблетки. У деяких варіантах втілення ензалутамід введено до складу лікарської форми м'якої желатинової капсули. У деяких варіантах втілення ензалутамід введено до складу лікарської форми капсули з твердою оболонкою.

У деяких варіантах втілення даролутамід присутній у твердій пероральній лікарській формі. У деяких варіантах втілення даролутамід введено до складу лікарської форми таблетки. У деяких варіантах втілення даролутамід введено до складу лікарської форми м'якої желатинової капсули. У деяких варіантах втілення даролутамід введено до складу лікарської форми капсули з твердою оболонкою.

Також у цьому документі пропонуються способи лікування неметастатичного резистентного до кастрації раку передміхурової залози, які містять, включають або включають по суті застосування схваленого лікарського препарату, який містить апалутамід, у людиною чоловічої статі з неметастатичним резистентним до кастрації раком передміхурової залози, причому дозу апалутаміду зменшують при одночасному прийомі з одним або більше з такого як:

(а) інгібітор CYP2C8, переважно гемфіброзил або клопідогрель; або

(b) інгібітор CYP3A4, переважно кетоконазол або ритонавір.

У деяких варіантах втілення апалутамід не приймають одночасно з:

(а) медичними препаратами, які в першу чергу метаболізують CYP3A4, переважно дарунавір, фелодипін, мідазолам або симвастатин;

(b) медичними препаратами, які в першу чергу метаболізують CYP2C19, переважно діазепам або омепразол;

(c) медичними препаратами, які в першу чергу метаболізують CYP2C9, переважно варфарин або фенітоїн; або

(d) медичними препаратами, які являють собою субстрати уридиндифосфатглюкуронозилтрансферази (УГТ), переважно левотироксин або вальпроєву кислоту.

У додаткових варіантах втілення апалутамід не приймають одночасно з:

(а) медичними препаратами, які являють собою субстрати P-gp, переважно фексофенадин, колхіцин, дабігатрану етексилат або дигоксин; або

(b) субстратами BCRP/OATP1B1, переважно лапатиніб, метотрексат, розувастатин або репаглінід.

В іншому аспекті в цьому документі описані способи пропонування для продажу антиандрогену, які містять, включають або включають по суті введення антиандрогену, наприклад даролутаміду, ензалутаміду, апалутаміду, в комерційний обіг, причому вказаний антиандроген включає інструкцію для медичного застосування лікарського засобу, яка містить інструкції щодо лікування раку передміхурової залози з використанням цього антиандрогену. У певних варіантах втілення антиандроген являє собою апалутамід.

У додаткових аспектах у цьому документі описані способи продажу схваленого лікарського препарату, що містить антиандроген, наприклад даролутамід, ензалутамід, апалутамід, які містять, включають або включають по суті введення такого лікарського препарату в комерційний обіг, причому такий лікарський препарат включає інструкцію для медичного застосування лікарського засобу, що містить інструкції щодо лікування раку передміхурової залози з

використанням цього антиандрогену. У певних варіантах втілення антиандроген являє собою апалутамід.

В інших додаткових аспектах у цьому документі описані способи пропонування для продажу антиандрогену, які містять, включають або включають по суті пропозицію введення схваленого лікарського препарату, що містить антиандроген, наприклад даролутамід, ензалутамід, апалутамід, в комерційний обіг, причому вказаний антиандроген включає інструкцію для медичного застосування лікарського засобу, що містить інструкції щодо лікування раку передміхурової залози з використанням цього антиандрогену. У певних варіантах втілення антиандроген являє собою апалутамід.

У певних варіантах втілення винахід стосується способу продажу схваленого лікарського препарату, який містить, включає та/або включає по суті даролутамід, ензалутамід, апалутамід, вказаний спосіб містить, включає та/або включає по суті продаж такого лікарського препарату, причому інформація про зареєстрований референтний лікарський засіб для такого лікарського препарату включає інструкції щодо лікування неметастатичного резистентного до кастрації раку передміхурової залози. В інших варіантах втілення лікарський препарат являє собою лікарський препарат за ANDA або лікарський препарат із додатковою заявкою на реєстрацію. В іншому аспекті, щодо апалутаміду, інформація про вказаний зареєстрований референтний лікарський засіб включає добову дозу 240 мг апалутаміду і, щодо ензалутаміду, інформація про зареєстрований референтний лікарський засіб включає добову дозу 160 мг ензалутаміду. Щодо даролутаміду, інформація про зареєстрований референтний лікарський засіб включає добову дозу 1200 мг даролутаміду.

У певних варіантах втілення винахід стосується способу пропонування для продажу схваленого лікарського препарату, який містить, включає та/або включає по суті апалутамід, ензалутамід або даролутамід, вказаний спосіб містить, включає та/або включає по суті пропонування для продажу такого лікарського препарату, причому інформація про зареєстрований референтний лікарський засіб для такого лікарського препарату включає інструкції щодо лікування неметастатичного резистентного до кастрації раку передміхурової залози. В інших варіантах втілення лікарський препарат являє собою лікарський препарат за ANDA або лікарський препарат із додатковою заявкою на реєстрацію.

КОРОТКИЙ ОПИС ГРАФІЧНИХ ЗОБРАЖЕНЬ

Короткий виклад суті винаходу, а також подальший детальний опис будуть краще зрозумілі при прочитанні спільно з рисунками, що додаються. З метою ілюстрації описаних способів на рисунках показані приклади втілення способів; однак ці способи не обмежуються конкретними описаними варіантами втілення. Нижче наведено опис рисунків.

Фіг. 1 ілюструє інгібування росту пухлини в ксенотрансплантатній моделі резистентного до кастрації раку LNCaP/AR-Luc через 28 днів лікування бікалутамідом або апалутамідом (ARN 509).

Фіг. 2 являє собою схему дизайну клінічного дослідження апалутаміду III фази. ADT = антиандрогенна терапія, BICR = незалежна центральна оцінка в сліпому режимі, PSADT = час подвоєння простатоспецифічного антигену, NM-CRPC = неметастатичний резистентний до кастрації рак передміхурової залози, і * означає PSADT високого ризику ≤ 10 місяців.

Фіг. 3 ілюструє графік виживаності без метастазів (MFS) за Капланом-Мейером відповідно до незалежної центральної оцінки в сліпому режимі (BICR) у регуляторної популяції із США з призначеним лікуванням.

Фіг. 4 являє собою лісову діаграму виживаності без метастазів (MFS) за незалежною центральною оцінкою в сліпому режимі (BICR) у регуляторної популяції із США по підгрупах, визначених за клінічною картиною захворювання на вихідному рівні в популяції з призначеним лікуванням.

Фіг. 5 ілюструє графік часу до прогресування симптомів за Капланом-Мейером; популяція з призначеним лікуванням.

Фіг. 6 ілюструє вплив внутрішніх/зовнішніх факторів та інших медичних препаратів на апалутамід.

Фіг. 7 ілюструє вплив апалутаміду на фармакокінетику інших лікарських засобів.

ДЕТАЛЬНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

Слід розуміти, що певні елементи цього винаходу, які для ясності описані в цьому документі в контексті різних варіантів втілення, також можуть бути представлені в комбінації в одному варіанті втілення. Тобто, за винятком очевидно несумісного або спеціально виключеного, кожен окремий варіант втілення вважається таким, що може бути комбінованим із будь-яким (-и) іншим (-и) варіантом (-ами), і така комбінація вважається іншим варіантом

втілення. І навпаки, різні ознаки винаходу, які для стислості описані в контексті одного варіанта втілення, можуть також бути представлені окремо або в будь-якій комбінації. Нарешті, хоча варіант втілення може бути описаний як частина низки стадій або частина більш загальної структури, кожна вказана стадія також може розглядатися як незалежний варіант втілення, комбінований з іншими.

Перехідні терміни «який містить», «який включає» та «який включає по суті» призначені для позначення їхніх загально прийнятих патентних значень; тобто, термін (i) «який містить», синонімічний «зокрема», «включаючи» або «який характеризується», є всеосяжним або необмеженим і не виключає додаткові незазначені елементи або стадії способу; (ii) термін «який включає» охоплює будь-який елемент, стадію або інгредієнт, не зазначені в пункті формули винаходу; і (iii) термін «який включає по суті» обмежує обсяг пункту формули винаходу конкретними матеріалами або стадіями «і тими, які не мають істотного впливу на основну (-і) та нову (-і) характеристики» заявленого винаходу. Варіанти втілення, описані фразою «який містить» (або її еквівалентами), також включають як варіанти втілення ті варіанти, які незалежно описані термінами «який включає» та «який включає по суті».

У разі надання списку, якщо не вказано інше, слід розуміти, що кожен окремий елемент цього списку й кожна комбінація з цього списку є окремим варіантом втілення. Наприклад, список варіантів втілення, представлений у вигляді «А, В або С», слід інтерпретувати як список, що включає варіанти втілення «А», «В», «С», «А або В», «А або С», «В або С» або «А, В або С».

Андрогенний рецептор (AR) є членом надродини стероїдних і ядерних рецепторів. У цій великій родині білків відомі лише п'ять стероїдних рецепторів хребетних, які включають андрогенний рецептор, естрогенний рецептор, прогестероновий рецептор, глюкокортикоїдний рецептор і мінералокортикоїдний рецептор. AR являє собою розчинний білок, який функціонує як внутрішньоклітинний фактор транскрипції. Функція AR регулюється зв'язуванням андрогенів, що ініціює послідовні конформаційні зміни рецептора, які впливають на взаємодії рецептор-білок і взаємодії рецептор-ДНК.

AR в основному експресується в тканинах-мішенях андрогенів, таких як передміхурова залоза, скелетні м'язи, печінка й центральна нервова система (ЦНС), причому найвищий рівень експресії спостерігається в передміхуровій залозі, наднирковій залозі та придатку яєчка. AR може активуватися при зв'язуванні ендогенних андрогенів, зокрема тестостерону й 5-дигідротестостерону (5 α -ДГТ).

Андрогенний рецептор (AR), розміщений у Xq11-12, являє собою ядерний рецептор із масою 110 кДа, який при активації андрогенами опосередковує транскрипцію цільових генів, що модулюють ріст і диференціювання епітеліальних клітин передміхурової залози. Аналогічно іншим стероїдним рецепторам вільний AR в основному розміщений у цитоплазмі й пов'язаний із комплексом білків теплового шоку (HSP) за рахунок взаємодій з ліганд-зв'язуючим доменом. Після зв'язування з агоністом AR проходить через низку конформаційних змін: білки теплового шоку відокремлюються від AR, трансформований AR проходить димеризацію, фосфорилування й транслокацію в ядро, що опосередковується сигналом внутрішньоядерної локалізації. Потім транслокований рецептор зв'язується з андроген-відповідаючим елементом (ARE), який характеризується шестинуклеотидною консенсусною послідовністю 5'-TGTTCT-3' з половинним сайтом, розділеною трьома випадковими нуклеотидами, і розташований в області промотора або енхансера генів-мішеней AR. Рекрутування інших корегуляторів транскрипції (зокрема коактиваторів і корепресорів) і транскрипційного механізму додатково забезпечує трансактивацію AR-регульованої експресії генів. Усі ці способи ініціюються ліганд-індукованими конформаційними змінами в ліганд-зв'язуючому домені.

Сигналізація AR є надзвичайно важливою для розвитку й функціонування чоловічих репродуктивних органів, зокрема передміхурової залози, оскільки у генетичних самців, що мають мутації втрати функції AR, і у виведених способами генної інженерії мишей з дефектами AR простатит або рак передміхурової залози не розвивається. Ця залежність клітин передміхурової залози від сигналізації AR зберігається навіть після злоякісного переродження. Пригнічення андрогенів (наприклад, з використанням агоністів GnRH) залишається основним способом лікування раку передміхурової залози. Однак зазвичай пригнічення андрогенів є ефективним лише протягом обмеженого періоду часу, після чого, незважаючи на низькі рівні циркулюючих андрогенів, здатність росту раку передміхурової залози відновлюється. Резистентний до кастрації рак передміхурової залози (CRPC) є летальним фенотипом, і майже всі пацієнти помирають від раку передміхурової залози. Варто відзначити, що, незважаючи на те, що невелика частина CRPC уникає необхідності в сигналізації AR, переважна більшість CRPC, хоча часто й має назву «андроген-незалежний рак передміхурової залози», або

«гормонорезистентний рак передміхурової залози», зберігає свою генеалогічну залежність від сигналізації AR.

Рак передміхурової залози є другою найбільш поширеною причиною смертності чоловіків від раку в США, і цей діагноз ставлять протягом життя приблизно кожному шостому американцю чоловічої статі. Лікування, спрямоване на знищення пухлини, є безуспішним у 30 % чоловіків, у яких розвивається рецидив захворювання, що зазвичай спочатку проявляється як зростання концентрації простатоспецифічного антигену (ПСА) в плазмі з подальшим поширенням на віддалені ділянки. Оскільки проліферація й виживаність клітин раку передміхурової залози залежать від андрогенних рецепторів (AR), цих чоловіків лікують агентами, які блокують вироблення тестостерону (наприклад, агоністами GnRH), окремо або в комбінації з антиандрогенами (наприклад, бікалутамідом), що протидіють впливу будь-якого залишкового тестостерону на AR. Підхід виявляється ефективним, про що свідчить падіння ПСА й регресія видимої пухлини (якщо така присутня) у деяких пацієнтів; однак після цього спостерігається рецидив у формі резистентного до кастрації раку передміхурової залози (CRPC), в результаті якого гине більшість пацієнтів. Нещодавно проведені дослідження молекулярної основи CRPC продемонстрували, що CRPC, як і раніше, залежить від сигналізації AR і що основним механізмом набутої резистентності є підвищений рівень білка AR (Nat. Med, 2004, 10, 33–39). Агенти, мішенню яких є AR, активні стосовно чутливого до кастрації й резистентного до кастрації раку передміхурової залози, мають великий потенціал у лікуванні цього летального захворювання.

Перебіг раку передміхурової залози від встановлення діагнозу до смерті краще класифікувати як низку клінічних станів на основі ступеня захворювання, гормонального статусу та відсутності або наявності виявлюваних метастазів: локалізоване захворювання, підвищені рівні простатоспецифічного антигену (ПСА) після променевої терапії або хірургічного втручання без виявлюваних метастазів і клінічні метастази в стані без кастрації або з кастрацією. Незважаючи на те, що хірургічне втручання, променева терапія або їхня комбінація можуть призводити до одужання пацієнтів із локалізованим захворюванням, у значної частини цих пацієнтів відбувається рецидив захворювання, про що свідчить підвищення рівня ПСА, що може призводити до розвитку метастазів, особливо в групі високого ризику, тобто до переходу до летального фенотипу захворювання.

Пригнічення андрогенів є стандартним видом лікування, як правило, з передбачуваним результатом: зниженням рівня ПСА, періодом стабільності, протягом якого не відбувається проліферації пухлини, з наступним підвищенням рівня ПСА й відновленням росту у формі резистентного до кастрації захворювання. Дослідження резистентних до кастрації форм раку передміхурової залози способом молекулярного профілювання зазвичай демонструють підвищену експресію андрогенних рецепторів (AR), яка може відбуватися шляхом ампліфікації генів AR або за допомогою інших механізмів.

Антиандрогени корисні для лікування раку передміхурової залози на ранніх стадіях. Однак рак передміхурової залози часто переходить у «гормонорезистентний» стан, при якому захворювання прогресує за наявності постійної абляції андрогенів або антиандрогенної терапії. Також зареєстровані випадки синдрому відміни антиандрогенів після тривалого лікування антиандрогенами. Синдром відміни антиандрогенів часто спостерігається клінічно й характеризується регресом пухлини або полегшенням симптомів, яке спостерігається після припинення антиандрогенної терапії. Таке явище, принаймні частково, може бути пов'язане з мутаціями AR, які призводять до різноманітності рецепторів і здатності цих антиандрогенних засобів проявляти агоністичну активність. Наприклад, гідроксифлутамід і бікалутамід діють як агоністи AR в AR-мутантах T877A і W741L/W741C відповідно.

У випадку клітин раку передміхурової залози, які набули резистентності до кастрації через надмірну експресію AR, було продемонстровано, що певні антиандрогенні сполуки, такі як бікалутамід, мають змішаний антагоністичний/агоністичний профіль (Science, 2009 May 8; 324(5928): 787–90). Ця агоністична дія допомагає пояснити клінічне спостереження, що називається синдромом відміни антиандрогенів, через який у приблизно 30 % чоловіків, які продовжують застосовувати антагоністи AR, відзначається зниження рівня ПСА в сироватці крові після припинення терапії (J Clin Oncol, 1993. 11(8): p. 1566–72).

Стадії раку передміхурової залози

На ранніх стадіях раку передміхурової залози рак локалізується в передміхуровій залозі. На цих ранніх стадіях лікування, як правило, включає або хірургічне видалення передміхурової залози, або променеву терапію передміхурової залози, або тільки спостереження без активної інтервенційної терапії в деяких пацієнтів. На ранніх стадіях, коли рак передміхурової залози локалізований і вимагає втручання, хірургічне втручання або променева терапія призводять до одужання завдяки викоріненню ракових клітин. У приблизно

30 % випадків ці процедури виявляються безуспішними, і рак передміхурової залози продовжує прогресувати, про що, як правило, свідчить підвищення рівня ПСА. У чоловіків, у яких рак передміхурової залози прогресував після застосування цих стратегій лікування на ранніх стадіях, рак передміхурової залози називають прогресуючим або рецидивуючим.

Оскільки проліферація й виживаність клітин раку передміхурової залози залежать від андрогенного рецептора (AR), чоловіків із прогресуючим раком передміхурової залози лікують агентами, які блокують вироблення тестостерону (наприклад, агоністами GnRH), окремо або в комбінації з антиандрогенами (наприклад, бікалутамідом), що протидіють впливу будь-якого залишкового тестостерону на AR. Ці способи лікування знижують рівень тестостерону в сироватці крові до кастраційних рівнів, що, як правило, сповільнює прогресування захворювання на деякий період часу. Цей підхід є ефективним, про що свідчить падіння рівня ПСА й регресія видимої пухлини в деяких пацієнтів. Зрештою, однак, після цього відбувається відновлення росту у формі резистентного до кастрації раку передміхурової залози (CRPC), від якого більшість пацієнтів з часом помирає.

Резистентний до кастрації рак передміхурової залози (CRPC) класифікується як неметастатичний або метастатичний залежно від того, чи відбувається метастазування раку передміхурової залози в інші частини тіла.

У деяких варіантах втілення перед лікуванням антиандрогенами другого покоління чоловіки з неметастатичним CRPC характеризуються як такі, що мають наступне:

1. Аденокарцинома передміхурової залози, підтверджена при проведенні гістологічного чи цитологічного дослідження, без нейроендокринного диференціювання або дрібноклітинних особливостей, з високим ризиком розвитку метастазів.

2. Резистентний до кастрації рак передміхурової залози, що проявляється під час безперервної антиандрогенної терапії (ADT)/після орхіектомії. Наприклад, визначається як 3 послідовних підвищення рівня ПСА з інтервалом в 1 тиждень, що призводить до двох підвищень на 50 % від нижнього рівня з останнім значенням ПСА > 2 нг/мл.

3. Протягом 4 тижнів рандомізації та протягом усього дослідження зберігаються кастраційні рівні тестостерону (< 50 нг/дл [1,72 нмоль/л]).

4. Відсутність віддалених метастазів за результатами сканування кісток, КТ- або МРТ-сканування.

Антиандрогени

У цьому документі термін «антиандроген» стосується групи сполук-антагоністів гормональних рецепторів, здатних запобігати біологічним впливам андрогенів на тканини організму з нормальною чутливістю або інгібувати такі впливи. У деяких варіантах втілення антиандроген є малою молекулою. У деяких варіантах втілення антиандроген є антагоністом AR. У деяких варіантах втілення антиандроген є повним антагоністом AR. У деяких варіантах втілення антиандроген є антиандрогеном першого покоління. У деяких варіантах втілення антиандроген є антиандрогеном другого покоління.

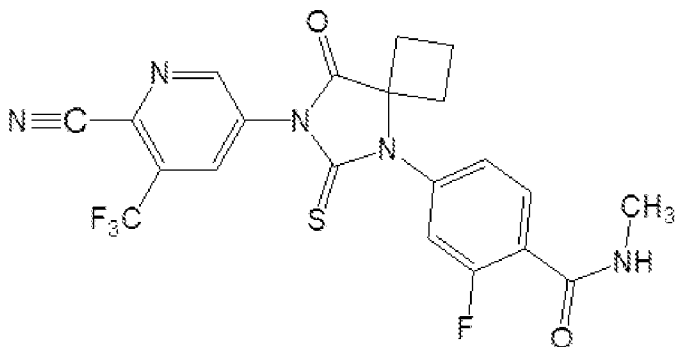
У цьому документі терміни «антагоніст AR» або «інгібітор AR» використовуються взаємозамінно та стосуються агента, який інгібує або зменшує щонайменше одну дію поліпептиду AR. Приклади видів активності AR включають, серед іншого, зв'язування з коактиватором, зв'язування з ДНК, зв'язування з лігандом або ядерну транслокацію.

У цьому документі термін «повний антагоніст» стосується антагоніста, який в ефективній концентрації по суті повністю інгібує дію поліпептиду AR. У цьому документі термін «частковий антагоніст» стосується антагоніста, який здатен частково інгібувати активність поліпептиду AR, але який навіть у найвищій концентрації не є повним антагоністом. Під терміном «по суті повністю» розуміють інгібування активності поліпептиду AR щонайменше приблизно на 80 %, щонайменше приблизно на 90 %, щонайменше приблизно на 95 %, щонайменше приблизно на 96 %, щонайменше приблизно на 97 %, щонайменше приблизно на 98 %, щонайменше приблизно на 99 % або більше.

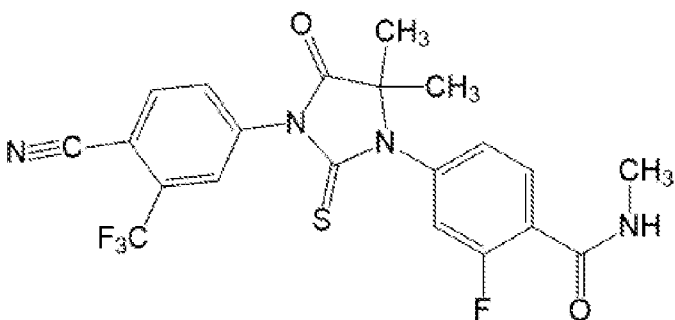
У цьому документі термін «антиандроген першого покоління» стосується агента, який проявляє антагоністичну активність проти поліпептиду AR дикого типу. Однак антиандрогени першого покоління відрізняються від антиандрогенів другого покоління тим, що антиандрогени першого покоління при резистентному до кастрації раку передміхурової залози (CRPC) потенційно можуть діяти як агоністи. Приклади антиандрогенів першого покоління включають, серед іншого, флутамід, нілутамід і бікалутамід.

У цьому документі термін «антиандроген другого покоління» стосується агента, який проявляє повну антагоністичну активність проти поліпептиду AR дикого типу. Антиандрогени другого покоління відрізняються від антиандрогенів першого покоління тим, що антиандрогени другого покоління в клітинах, що експресують підвищені рівні AR, таких як, наприклад, клітини резистентного

до кастрації раку передміхурової залози (CRPC), діють як повні антагоністи. Приклади антиандрогенів другого покоління включають 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фтор-N-метилбензамід (також відомий, як ARN-509; CAS № 956104-40-8); 4-(3-(4-ціано-3-(трифторметил)феніл)-5,5-диметил-4-оксо-2-тіоксоімідазолідин-1-іл)-2-фтор-N-метилбензамід (також відомий, як MDV3100 або ензалутамід; CAS № 915087-33-1) і RD162 (CAS № 915087-27-3). У деяких варіантах втілення антиандроген другого покоління зв'язується з поліпептидом AR на ліганд-зв'язуючій ділянці поліпептиду AR або поблизу неї.



4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фтор-N-метилбензамід (апалутамід)



4-(3-(4-ціано-3-(трифторметил)феніл)-5,5-диметил-4-оксо-2-тіоксоімідазолідин-1-іл)-2-фтор-N-метилбензамід (ензалутамід)

У деяких варіантах втілення антиандроген, передбачений у способах, описаних у цьому документі, наприклад даролутамід, інгібує ядерну транслокацію AR, зв'язування ДНК з андроген-відповідаючими елементами та рекрутинг коактиваторів. У деяких варіантах втілення антиандроген, передбачений у способах, описаних у цьому документі, не проявляє агоністичної дії в клітинах раку передміхурової залози з надмірною експресією AR.

Апалутамід являє собою антиандроген другого покоління, який зв'язується безпосередньо з ліганд-зв'язуючим доменом AR, порушуючи ядерну транслокацію, зв'язування AR з ДНК і модуляцію гена-мішені AR, таким чином інгібуючи ріст пухлини та сприяючи апоптозу. Апалутамід зв'язується з AR із вищою афінністю, ніж бікалутамід, та індукує частковий або повний регрес пухлин у ксенотрансплантатних моделях без кастрації з гормоночутливим і резистентним до бікалутаміду раком передміхурової залози (Clegg et al. Cancer Res. March 15, 2012 72; 1494). Апалутамід не має часткової агоністичної дії, яка спостерігається в бікалутаміду стосовно надмірної експресії AR.

Даролутамід, BAY1841788 або ODM-201, являє собою антагоніст AR, який включає два діастереомери - ORM-16497 і ORM-16555. Він діє на відомі мутанти AR, які надають резистентність іншим антиандрогенам другого покоління. Даролутамід зв'язується з AR із високою афінністю та порушує подальшу андроген-індуковану ядерну транслокацію AR і транскрипцію гена-мішені AR. Matsubara, N., Mukai, H., Hosono, A. et al. Cancer Chemother Pharmacol (2017) 80: 1063.

В одному аспекті, описаному в цьому документі, способи лікування неметастатичного резистентного до кастрації раку передміхурової залози містять, включають або включають по суті застосування безпечної й ефективної кількості антиандрогену людиною чоловічої статі з неметастатичним резистентним до кастрації раком передміхурової залози. В іншому аспекті,

описаному в цьому документі, способи лікування людини чоловічої статі з неметастатичним резистентним до кастрації раком передміхурової залози містять, включають або включають по суті застосування безпечної й ефективної кількості антиандрогену людиною чоловічої статі з неметастатичним резистентним до кастрації раком передміхурової залози. У наступному розкритті «способи лікування неметастатичного резистентного до кастрації раку передміхурової залози» можуть альтернативно називатися «способами лікування людини чоловічої статі з неметастатичним резистентним до кастрації раком передміхурової залози». Для стислості не розбирається кожна можлива альтернатива.

У клінічному дослідженні II фази у людей чоловічої статі з неметастатичним CRPC високого ризику, метастатичним CRPC без попереднього лікування й метастатичним CRPC, що прогресував після попереднього лікування абіратерону ацетатом (ZYTIGA) в комбінації з преднізоном, прийом всередину 240 мг апалутаміду за схемою безперервного щодобового дозування дуже добре переносився та призводив до стійких і тривалих відповідей за ПСА, а також доказів об'єктивних відповідей. Загалом 25 пацієнтів із метастатичним CRPC, яких раніше не лікували за допомогою хіміотерапії та абіратерону ацетату в комбінації з преднізоном і у яких відбувалось прогресування захворювання при застосуванні стандартної антиандрогенної терапії (когорта без попереднього лікування (TN)), і 21 пацієнт, у яких відбувалось прогресування захворювання після лікування абіратерону ацетатом у комбінації з преднізоном (когорта PA), приймали перорально 240 мг апалутаміду за схемою безперервного щодобового дозування. Основною метою була оцінка протипухлинної активності й кінетики ПСА, визначеними за критеріями Робочої групи клінічних випробувань раку передміхурової залози (PCWG2). Попередні результати показали, що через 12 тижнів рівень ПСА знизився на > 50 % або більше порівняно з 88 % і 29 % на вихідному рівні в когорті TN і PA відповідно. Медіанний час до прогресування ПСА протягом попереднього періоду 12 тижнів у когорті TN не був досягнутий, а в когорті PA він становив 16 тижнів. Крім того, частота об'єктивної відповіді (відповідно до RECIST) становила 63 % > у пацієнтів когорти TN із вимірюваними проявами захворювання на вихідному рівні, додатково підтверджуючи протипухлинну дію апалутаміду.

Загалом 47 пацієнтів з неметастатичним CRPC приймали всередину 240 мг апалутаміду за схемою безперервного щодобового дозування. Через 12 тижнів лікування у 91 % пацієнтів рівень ПСА знижувався на > 50 % порівняно з вихідним рівнем. Через 24 тижні відсоток пацієнтів, у яких рівень ПСА знизився на > 50 %, знову становив 91 %, а відсоток пацієнтів, у яких рівень ПСА знизився на > 90 % становив 55 % >, підтверджуючи тривалість відповіді на апалутамід. За цей період спостереження медіанний час до прогресування за ПСА не був досягнутий.

Деяка термінологія

У контексті цього документа термін «рак» стосується аномального росту клітин, схильних до неконтрольованої проліферації, а в деяких випадках - до метастазування (поширення).

У контексті цього документа термін «рак передміхурової залози» стосується гістологічно або цитологічно підтвердженої аденокарциноми передміхурової залози.

Термін «антиандрогенна терапія (ADT)» стосується зниження рівнів андрогенів у пацієнта з раком передміхурової залози до кастраційних рівнів тестостерону (< 50 нг/дл). Такі види лікування можуть включати орхіектомію або застосування агоністів або антагоністів рилізінг-фактора гонадотропіну. ADT включає хірургічну кастрацію (орхіектомію) та/або застосування агоністів рилізінг-фактора лютеїнізуючого гормону (LHRH) у людини. Приклади агоністів LHRH включають гозереліну ацетат, гістреліну ацетат, лейпролід ацетат і триптореліну пальмоат. Лікар може прописати агоністи LHRH відповідно до інструкцій, рекомендацій і практичних підходів. Це може включати від приблизно 0,01 мг до приблизно 20 мг гозереліну протягом періоду від приблизно 28 днів до приблизно 3 місяців, переважно від приблизно 3,6 мг до приблизно 10,8 мг гозереліну протягом періоду від приблизно 28 днів до приблизно 3 місяців; від приблизно 0,01 мг до приблизно 200 мг лейпроліду протягом періоду від приблизно 3 днів до приблизно 12 місяців, переважно приблизно 3,6 мг лейпроліду протягом періоду від приблизно 3 днів до приблизно 12 місяців; або від приблизно 0,01 мг до приблизно 20 мг триптореліну протягом періоду приблизно 1 місяць, переважно приблизно 3,75 мг триптореліну протягом періоду приблизно 1 місяць. Приблизно 50 мг гістреліну ацетату протягом періоду 12 місяців прийому гістреліну ацетату або приблизно 50 мкг гістреліну ацетату на добу.

Термін «місцево-поширений рак передміхурової залози» стосується раку передміхурової залози, який відрізняється тим, що всі активні ракові клітини є обмеженими передміхуровою залозою й пов'язаними органами або сусідніми органами (наприклад, сім'яним пухирцем, шийкою сечового міхура та стінкою прямої кишки).

Термін «локалізований рак передміхурової залози високого ризику» стосується місцево-поширеного раку передміхурової залози з імовірністю розвитку метастазів або рецидиву захворювання після первинної терапії, спрямованої на одужання. У деяких варіантах втілення високий ризик розвитку метастазів визначається як час подвоєння простатоспецифічного антигену (PSADT) < 20 місяців, < 19 місяців, < 18 місяців, < 17 місяців, < 16 місяців, < 15 місяців, < 14 місяців, < 13 місяців, < 12 місяців або < 11 місяців, < 10 місяців, < 9 місяців, < 8 місяців, < 7 місяців, < 6 місяців, < 5 місяців, < 4 місяців, < 3 місяців, < 2 місяців або < 1 місяця. У деяких варіантах втілення високий ризик розвитку метастазів визначається як час подвоєння простатоспецифічного антигену (PSADT) < 10 місяців. У деяких варіантах втілення високий ризик розвитку метастазів визначається як наявність високого балу за шкалою Глісона або дуже великої пухлини.

Термін «чутливий до кастрації рак передміхурової залози» стосується раку, який реагує на антиандрогенну терапію (ADT), у вигляді локалізованого захворювання, біохімічного рецидиву або за схемою лікування метастазів.

Термін «метастатичний чутливий до кастрації рак передміхурової залози» стосується раку, який поширився (метастазував) на інші ділянки тіла, наприклад кістки, лімфатичні вузли або інші частини тіла чоловіка, і який реагує на антиандрогенну терапію (ADT).

Термін «неметастатичний чутливий до кастрації рак передміхурової залози» стосується раку, який не поширився (не метастазував) у чоловіка та який реагує на антиандрогенну терапію (ADT). У деяких варіантах втілення неметастатичний чутливий до кастрації рак передміхурової залози оцінюють шляхом сканування кісток і сканувань за допомогою комп'ютерної томографії (КТ) або магнітно-резонансної томографії (МРТ). [0089] У контексті цього документа термін «CRPC» стосується резистентного до кастрації раку передміхурової залози. CRPC являє собою рак передміхурової залози, який продовжує рости, незважаючи на супресію чоловічих гормонів, що підтримують ріст ракових клітин передміхурової залози.

Термін «метастатичний резистентний до кастрації рак передміхурової залози» стосується резистентного до кастрації раку передміхурової залози, що метастазував у інші частини тіла людини.

У контексті цього документа термін «NM-CRPC» стосується неметастатичного резистентного до кастрації раку передміхурової залози. У деяких варіантах втілення NM-CRPC оцінюють шляхом сканування кісток і сканувань за допомогою комп'ютерної томографії (КТ) або магнітно-резонансної томографії (МРТ).

Термін «метастатичний резистентний до кастрації рак передміхурової залози без попередньої хіміотерапії» стосується метастатичного резистентного до кастрації раку передміхурової залози, який раніше не лікували хіміотерапевтичним агентом.

Термін «метастатичний резистентний до кастрації рак передміхурової залози з попереднім лікуванням абіратерону ацетатом у комбінації з преднізоном» стосується метастатичного резистентного до кастрації раку передміхурової залози, який раніше лікували абіратерону ацетатом.

У деяких варіантах втілення неметастатичний резистентний до кастрації рак передміхурової залози являє собою неметастатичний резистентний до кастрації рак передміхурової залози високого ризику. Термін «NM-CRPC високого ризику» стосується ймовірності розвитку метастазів у чоловіка з NM-CRPC. У деяких варіантах втілення високий ризик розвитку метастазів визначається як час подвоєння простатоспецифічного антигену (PSADT) < 20 місяців, < 19 місяців, < 18 місяців, < 17 місяців, < 16 місяців, < 15 місяців, < 14 місяців, < 13 місяців, < 12 місяців або < 11 місяців, < 10 місяців, < 9 місяців, < 8 місяців, < 7 місяців, < 6 місяців, < 5 місяців, < 4 місяців, < 3 місяців, < 2 місяців або < 1 місяця. У деяких варіантах втілення високий ризик розвитку метастазів визначається як час подвоєння простатоспецифічного антигену (PSADT) < 10 місяців. У деяких варіантах втілення високий ризик розвитку метастазів визначається як наявність місцево-регіонального рецидиву (наприклад, у ложі первинної пухлини, шийці сечового міхура, анастомозній області, тазових лімфатичних вузлах).

У контексті цього документа терміни «одночасний прийом» або подібні охоплюють застосування обраних терапевтичних агентів одним пацієнтом і призначені для включення схем лікування, у яких агенти застосовують за допомогою одного й того ж або різних шляхів введення чи в той самий або різний час.

У контексті цього документа термін «фармацевтична комбінація» означає препарат, який утворюється в результаті змішування або комбінації більше ніж одного активного інгредієнта та включає фіксовані й нефіксовані комбінації активних інгредієнтів. Термін «фіксована комбінація» означає, що обидва активні інгредієнти, тобто апалутамід і коагент, застосовуються пацієнтом

одночасно у формі однієї дози або одиничної дозованої форми. Термін «нефіксована комбінація» означає, що активні інгредієнти, наприклад апалутамід і коагент, застосовуються пацієнтом як окремі дози або окремі дозовані форми одночасно, паралельно або послідовно без конкретних часових обмежень між прийомами, причому таке застосування забезпечує безпечні й ефективні

рівні цих двох активних інгредієнтів в організмі людини чоловічої статі. Останнє стосується також терапії медикаментозним коктейлем, наприклад застосування трьох або більше активних інгредієнтів.

Термін «FDHT-PET» стосується позитронно-емісійної томографії з ^{18}F - ^{16}P -фтор-5 α -дигідротестостероном і означає методику, яка використовує ізотопну мітку на основі дигідротестостерону й дозволяє проводити візуальну оцінку зв'язування ліганду з андрогенним рецептором у пацієнта. Цей спосіб може використовуватися для оцінки фармакодинаміки терапії, спрямованої на андрогенні рецептори.

Термін «схема безперервного щодобового дозування» стосується застосування конкретного терапевтичного агента без будь-якої перерви між прийомами конкретного терапевтичного агента. У деяких варіантах втілення схема безперервного щодобового дозування конкретного терапевтичного агента включає щодобове застосування конкретного терапевтичного агента приблизно в один і той самий час кожного дня.

Терміни «лікувати» та «лікування» стосуються лікування пацієнта, який страждає від патологічного стану, і стосуються ефекту, який полегшує цей стан шляхом знищення злоякісних клітин, а також ефекту, який призводить до інгібування прогресування цього стану та включає зниження швидкості прогресування, призупинення швидкості прогресування, полегшення стану й виліковування стану. Включене також лікування як профілактичний захід (тобто профілактика).

Термін «виживаність без метастазів», або «MFS», стосується відсотка суб'єктів дослідження, які вижили без поширення раку протягом певного періоду часу або до настання смерті. MFS зазвичай реєструють як час від початку включення в дослідження, рандомізації або лікування в ньому. MFS реєструється для окремого пацієнта або для популяції дослідження. У контексті лікування CRPC антиандрогеном збільшення виживаності без метастазів є додатковим часом, протягом якого спостерігається відсутність поширення раку або настання смерті, залежно від того, що настане раніше, порівняно з лікуванням плацебо. У деяких варіантах втілення збільшення виживаності без метастазів становить приблизно 1 місяць, приблизно 2 місяці, приблизно 3 місяці, приблизно 4 місяці, приблизно 5 місяців, приблизно 6 місяців, приблизно 7 місяців, приблизно 8 місяців, приблизно 10 місяців, приблизно 11 місяців, приблизно 12 місяців, приблизно 13 місяців, приблизно 14 місяців, приблизно 15 місяців, приблизно 16 місяців, приблизно 17 місяців, приблизно 18 місяців, приблизно 19 місяців, приблизно 20 місяців або більше 20 місяців. У деяких варіантах втілення застосування безпечної й ефективної кількості антиандрогену забезпечує підвищення виживаності без метастазів людини чоловічої статі, у цих варіантах збільшення виживаності без метастазів необов'язково пов'язане з коефіцієнтом середньої виживаності популяції людей чоловічої статі з неметастатичним резистентним до кастрації раком передміхурової залози, причому вказана популяція проходила лікування плацебо. У деяких варіантах втілення виживаність без метастазів стосується часу від рандомізації до часу перших ознак підтверджених BICR віддалених метастазів кісток або м'яких тканин або смерті з будь-якої причини, залежно від того, що наступить раніше.

Термін «час до появи метастазів» означає час від рандомізації до часу сканування, яке показує перші ознаки підтверджених BICR рентгенографічно виявлених віддалених метастазів кісток або м'яких тканин. У деяких варіантах втілення застосування безпечної й ефективної кількості антиандрогену забезпечує покращену протипухлинну дію, яка визначається часом до появи метастазів (TTM).

Термін «виживаність без прогресування захворювання» базується на RECIST v1.1 і визначається наступним чином: У суб'єктів із щонайменше одним вимірюваним осередком ураження прогресування захворювання визначається як щонайменше 20 % збільшення суми діаметрів цільових осередків ураження з огляду на найменшу суму за період дослідження (це включає суму на вихідному рівні, якщо вона є найменшою за період дослідження). На додаток до відносного збільшення на 20 % ця сума також має свідчити про абсолютне збільшення на щонайменше 5 мм. Крім того, поява одного або більше нових осередків ураження також вважається прогресуванням. У пацієнтів із невимірюваним проявом захворювання, який спостерігається на скануваннях КТ або МРТ, прогресуванням вважалось явне прогресування (що характеризує повну зміну стадії захворювання) або поява одного або більше нових осередків ураження. У разі нових уражень кісток, виявлених на остеосцинтиграмах, підтвердження прогресування вимагало використання другого способу візуалізації (наприклад, КТ або МРТ).

У деяких варіантах втілення застосування безпечної й ефективної кількості антиандрогену забезпечує покращену протипухлинну дію, яка визначається коефіцієнтом виживаності без прогресування захворювання.

Термін «час до прогресування симптомів» визначається як час від рандомізації до документування в індивідуальній реєстраційній карті (IPK) будь-чого з наступного (залежно від того, що наступить раніше): (1) розвиток події, пов'язаної зі скелетом (SRE): патологічний перелом, компресія спинного мозку або потреба в хірургічному втручанні або променевої терапії кісток; (2) прогресування болю або погіршення пов'язаних із захворюванням симптомів, що вимагають початку нової системної протиракової терапії; або (3) розвиток клінічно значущих симптомів, спричинених локорегіональним поширенням пухлини, що вимагають хірургічного втручання або променевої терапії. У деяких варіантах втілення застосування безпечної й ефективної кількості антиандрогену забезпечує покращену протипухлинну дію, яка визначається часом до прогресування симптомів.

Термін «загальна виживаність» визначається як час від рандомізації до дати смерті з будь-якої причини. Дані про виживаність суб'єктів, живих на час проведення аналізу, слід було цензурувати на останню відому дату, коли вони були живі. Крім того, у суб'єктів без інформації про виживаність на пост-вихідному рівні слід було цензурувати дані на дату рандомізації; у суб'єктів, втрачених для подальшого спостереження, або у тих, хто відкликає згоду, дані цензують на останню відому дату, коли вони були живі. У деяких варіантах втілення застосування безпечної й ефективної кількості антиандрогену забезпечує покращену протипухлинну дію, яка визначається за рівнем загальної виживаності.

Термін «час до початку цитотоксичної хіміотерапії» визначається як час від рандомізації до документування нової цитотоксичної хіміотерапії, яка застосовується суб'єктом (наприклад, подальше спостереження для оцінки виживаності в IPK). Час до початку цитотоксичної хіміотерапії в суб'єктів, які не починають цитотоксичну терапію, цензують на дату останнього контакту. У деяких варіантах втілення застосування безпечної й ефективної кількості антиандрогену забезпечує покращену протипухлинну дію, яка визначається часом до цитотоксичної хіміотерапії.

Термін «виживаність без прогресування захворювання із застосуванням першої подальшої терапії (PFS2)» визначається як час від рандомізації до оціненого дослідниками прогресування захворювання (за рівнем ПСА, рентгенографічно, за симптоматикою або в будь-якій комбінації) протягом першої подальшої протиракової терапії або до смерті (з будь-якої причини) перед початком другої подальшої протиракової терапії, залежно від того, що станеться раніше. Дані про прогресування захворювання в суб'єктів без задокументованого прогресування після подальшої терапії цензують на останню відому дату без прогресування або на дату смерті. У деяких варіантах втілення застосування безпечної й ефективної кількості антиандрогену забезпечує покращену протипухлинну дію, яка визначається за рівнем виживаності без прогресування захворювання із застосуванням подальшої терапії.

Відповідь простатоспецифічного антигену та час до прогресування за рівнем ПСА оцінюють під час первинного аналізу MFS відповідно до критеріїв Робочої групи з лікування раку передміхурової залози (PCWG2). Час до прогресування за рівнем ПСА розраховують як час від рандомізації до часу, коли виконуються критерії PCWG2 щодо прогресування за рівнем ПСА.

У контексті цього документа термін «плацебо» означає застосування фармацевтичної композиції, яка не включає антиандроген другого покоління. У контексті лікування CRPC чоловіки, які застосовують антиандроген або плацебо, потребуватимуть продовження підтримки кастраційних рівнів тестостерону за допомогою одночасного прийому агоніста/антагоніста GnRH або орхієктомії.

У контексті цього документа термін «перевага у виживаності» означає збільшення виживаності пацієнта від часу рандомізації в дослідженні застосовуваного лікарського засобу до смерті. У деяких варіантах втілення збільшення виживаності становить приблизно 1, приблизно 2, приблизно 3, приблизно 4, приблизно 5, приблизно 6, приблизно 7, приблизно 8, приблизно 9, приблизно 10, приблизно 15, приблизно 20, приблизно 25, приблизно 30, приблизно 35, приблизно 40, приблизно 45, приблизно 50, приблизно 55, приблизно 60, приблизно 80, приблизно 100 місяців або більше 100 місяців.

У контексті цього документа термін «затримка симптомів, пов'язаних із прогресуванням захворювання» означає збільшення часу розвитку таких симптомів, як біль, обструкція сечовивідних шляхів і погіршення якості життя, від моменту рандомізації в дослідженні застосовуваного лікарського засобу.

Термін «рандомізація» в контексті клінічного дослідження стосується часу, коли підтверджується право пацієнта на участь у клінічному дослідженні, і він отримує призначення до групи лікування.

Терміни «набір» і «виріб» використовуються як синоніми.

Термін «суб'єкт», «пацієнт» і «людина» використовуються взаємозамінно.

Термін «лікарський препарат» або «схвалений лікарський препарат» означає препарат, що містить активний фармацевтичний інгредієнт, реєстрацію на реалізацію якого за щонайменше одним показанням схвалив орган державної влади, наприклад Управління з контролю за продуктами харчування та лікарськими засобами США або схожий орган в інших країнах.

Термін «зареєстрований референтний лікарський засіб (RLD)» означає лікарський препарат, з яким порівнюють нові версії дженериків, щоб показати, що вони є біоеквівалентними. 21 CFR 314.3(b)) Це також лікарський препарат, якому був наданий дозвіл на реалізацію державою-членом Європейського Союзу або Комісією на підставі підготованого реєстраційного дощу, тобто з наданням даних про якість, доклінічних і клінічних даних відповідно до статей 8(3), 10a, 10b або 10c Директиви 2001/83/EC, і якого стосується заявка на дозвіл на реалізацію дженерикового/гібридного лікарського препарату шляхом демонстрації біоеквівалентності, зазвичай наданням відповідних досліджень біодоступності.

У Сполучених Штатах, компанія, яка бажає отримати дозвіл на реалізацію дженерикового аналогу, має посилатися на RLD у скороченій заявці на реєстрацію (ANDA). Наприклад, заявник ANDA покладається на висновок FDA, що раніше схвалений лікарський препарат, зокрема RLD, є безпечним і ефективним, і він має показати, серед іншого, що запропонований дженериковий лікарський препарат, у певних аспектах, є таким самим як RLD. Зокрема, з деякими винятками лікарський препарат, стосовно якого подають ANDA, повинен мати серед іншого такий (-і) самий (-і) активний (-і) інгредієнт (-и), умови застосування, шлях введення, лікарську форму, дозування та (з певними допустимими відмінностями) маркування, що RLD. RLD являє собою зареєстрований лікарський засіб, стосовно якого заявник ANDA має показати, що запропонований лікарський препарат за ANDA є таким самим щодо активного (-их) інгредієнта (-ів), лікарської форми, шляху введення, дозування, маркування й умов застосування серед інших характеристик. В електронній «Оранжевій книзі» міститься стовпець для RLD і стовпець для референтних стандартів. У друкованій версії «Оранжевої книги» RLD і референтні стандарти позначаються спеціальним символом. Для ANDA, що базується на схваленому клопотанні про визнання відповідності лікарського препарату (ANDA з клопотанням), зареєстрований референтний лікарський засіб зазвичай являє собою зареєстрований лікарський засіб, на який посилається схвалене клопотання про визнання відповідності лікарського препарату.

Референтний препарат являє собою лікарський препарат, обраний FDA, який заявник, що прагне схвалення ANDA, має використовувати для проведення дослідження біоеквівалентності in vivo, необхідного для схвалення. FDA зазвичай обирає один референтний препарат, який заявники ANDA повинні використовувати під час тестування на біоеквівалентність in vivo. Як правило, FDA обирає як референтний препарат зареєстрований референтний лікарський засіб. Але в деяких випадках (наприклад, коли зареєстрований референтний лікарський засіб був знятий із реалізації та FDA визначило, що він був знятий не з причин щодо безпечності або ефективності, і FDA обирає препарат ANDA як референтний препарат) зареєстрований референтний лікарський засіб і референтний препарат можуть відрізнитися.

FDA визначає зареєстровані референтні лікарські засоби в переліках рецептурних лікарських препаратів, безрецептурних лікарських препаратів і лікарських препаратів, знятих із реалізації. Зареєстровані лікарські засоби, визначені як зареєстровані референтні лікарські засоби, представляють собою лікарські препарати, на яких заявник може базуватися, намагаючись отримати схвалення ANDA. FDA планує, у разі потреби, періодично оновлювати зареєстровані референтні лікарські засоби, визначені в переліках рецептурних лікарських препаратів, безрецептурних лікарських препаратів і лікарських препаратів, знятих із реалізації.

FDA також визначає референтні препарати в переліках рецептурних лікарських препаратів і безрецептурних лікарських препаратів. Зареєстровані лікарські засоби, визначені як референтні препарати, представляють собою найкращий на цей час варіант на думку FDA стосовно відповідного препарату порівняння для цілей проведення будь-яких досліджень біоеквівалентності in vivo, необхідних для схвалення.

У деяких випадках, коли FDA не призначило зареєстрований лікарський засіб зареєстрованим референтним лікарським засобом, такий зареєстрований лікарський засіб може бути захищеним від конкуренції з боку дженериків. Якщо FDA не призначило зареєстрований референтний лікарський засіб для лікарського препарату, який заявник планує дублювати, потенційний заявник може звернутися до FDA з проханням призначити зареєстрований референтний лікарський засіб для того лікарського препарату.

FDA може за власною ініціативою вибирати новий референтний препарат, якщо це допоможе забезпечити подачу й розгляд заявок на реєстрацію дженерикових лікарських засобів, наприклад у випадку, якщо зареєстрований лікарський засіб, вибраний на цей момент референтним препаратом, був знятий із реалізації з інших причин, ніж безпечність й ефективність.

Відомості «Оранжевої книги» стосовно апалутаміду включають ERLEADA як зареєстрований референтний лікарський засіб (RLD) і референтний препарат (RS). Далі наводяться відомості «Оранжевої книги» стосовно ERLEADA, які можна знайти за адресою <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm>.

Відомості про препарат для NDA 210951

ERLEADA (АПАЛУТАМІД) 60 МГ		Реєстраційний статус: за рецептом	
Активний інгредієнт:		АПАЛУТАМІД	
Патентована назва:		ERLEADA	
Лікарська форма; шлях введення:		ТАБЛЕТКА; ПЕРОРАЛЬНИЙ	
Дозування:		60 МГ	
Зареєстрований референтний лікарський засіб:		Так	
Референтний препарат:		Так	
Код терапевтичної еквівалентності (ТЕ):			
Номер заявки:		N210951	
Номер препарату:		001	
Дата схвалення:		14 лют. 2018 р.	
Повна назва заявника/власника:		JANSSEN BIOTECH INC	
Реєстраційний статус:		за рецептом	
Відомості про патент і виключне право		(patent info.cfms? Product No=001&Appl No=210951&Appl type=N)	

В Європі заявники зазначають у формі заявки на реєстрацію свого дженерикового/гібридного лікарського препарату, який є аналогічним лікарському препарату за ANDA або sNDA (додаткова заявка на реєстрацію нового лікарського засобу), референтний лікарський препарат (назва препарату, дозування, лікарська форма, власник реєстраційного посвідчення (ВРП), перша реєстрація, держава-член/Європейська Спільнота), який є синонімом RLD, наступним чином:

1. Лікарський препарат, який проходить реєстрацію або був зареєстрований в Європейській економічній зоні (ЄЕЗ), використаний як підстава для демонстрації того, що період захисту даних, визначений в європейському фармацевтичному законодавстві, закінчився. Цей референтний лікарський препарат, зазначений з метою розрахунку дати закінчення періоду захисту даних, може бути призначений для іншого дозування, лікарської форми, шляху введення або форми випуску, ніж дженериковий/гібридний лікарський препарат.

2. Лікарський препарат, на реєстраційне досьє якого є перехресні посилання в заявці на реєстрацію дженерикового/гібридного лікарського препарату (назва препарату, дозування, лікарська форма, ВРП, номер реєстраційного посвідчення). Цей референтний лікарський препарат міг бути зареєстрований за допомогою окремих процедур і під іншою назвою, ніж референтний лікарський препарат, зазначений з метою розрахунку дати закінчення періоду захисту даних. Інформація стосовно цього референтного лікарського препарату в цілому слугуватиме основою для інформації про препарат, заявленої для дженерикового/гібридного лікарського препарату.

3. Лікарський препарат (назва препарату, дозування, лікарська форма, ВРП, належність країни походження сировини до ЄЕЗ), використаний для дослідження (досліджень) біоеквівалентності (якщо доречно).

Різні скорочені шляхи до схвалення лікарських препаратів відповідно до Закону про харчові продукти, лікарські препарати та косметичні засоби (FD&C Act) - скорочені шляхи до схвалення лікарських препаратів описані в розділі 505(j) та 505(b)(2) FD&C Act (розділ 355(j) Кодексу законів США 21 та розділ 355(b)(2) Кодексу законів США 21 відповідно).

Відповідно до документа FDA (<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM579751.pdf>), зміст якого включений у цей документ шляхом посилання), NDA та ANDA можна віднести до наступних чотирьох категорій:

(1) «Автономна NDA» являє собою заявку на реєстрацію, подану відповідно до розділу 505(b)(1) та схвалену відповідно до розділу 505(c) FD&C Act, яка містить повні звіти про дослідження безпечності й ефективності, що були проведені заявником чи для заявника або на які заявник має право посилається чи використовувати.

(2) Заявка 505(b)(2) являє собою NDA, подану відповідно до розділу 505(b)(1) та схвалену відповідно до розділу 505(c) FD&C Act, яка містить повні звіти про дослідження безпечності й ефективності, де щонайменше деяка інформація, необхідна для схвалення, походить із досліджень, які не були проведені заявником або для заявника та на які заявник не має права посилається або використовувати.

(3) ANDA являє собою заявку на реєстрацію дублікату раніше схваленого лікарського препарату, яка була подана й схвалена відповідно до розділу 505(j) FD&C Act. ANDA базується на висновку FDA про те, що раніше схвалений лікарський препарат, тобто зареєстрований референтний лікарський засіб (RLD), є безпечним і ефективним. Зазвичай ANDA має містити інформацію, яка показує, що запропонований дженериковий препарат (а) є таким самим, як RLD, щодо активного (-их) інгредієнта (-ів), умов застосування, шляху введення, лікарської форми, дозування й маркування (з певними допустимими відмінностями) і (b) є біоеквівалентним RLD. ANDA не може бути подана, якщо для визначення безпечності й ефективності запропонованого препарату необхідні дослідження.

(4) ANDA з клопотанням являє собою тип ANDA для лікарського препарату, який відрізняється від RLD своєю лікарською формою, шляхом введення, дозуванням або активним інгредієнтом (у препараті з більше ніж одним активним інгредієнтом) і стосовно якого FDA прийняло рішення у відповідь на клопотання, подане відповідно до розділу 505(j)(2)(C) FD&C Act (клопотання про визнання відповідності лікарського препарату), що дослідження не є необхідними для визначення безпечності й ефективності запропонованого лікарського препарату.

Науковою передумовою, що лежить в основі поправок Хетча-Ваксмана, є те, що лікарський препарат, схвалений за ANDA відповідно до розділу 505(j) FD&C Act, визнається терапевтично еквівалентним його RLD. Препарати, класифіковані як терапевтично еквівалентні, можуть бути замінені з повним очікуванням того, що замінений препарат матиме такий самий клінічний ефект і профіль безпечності, що й прописаний препарат при застосуванні пацієнтами в умовах, зазначених на маркуванні. На відміну від ANDA заявка 505(b)(2) забезпечує більшу гнучкість стосовно характеристик запропонованого препарату. Препарат за заявкою 505(b)(2) не обов'язково вважатиметься терапевтично еквівалентним зареєстрованому лікарському засобу, на який він посилається для схвалення.

Термін «терапевтично еквівалентний зареєстрованому референтному лікарському засобу» означає, що лікарський препарат є дженериковим еквівалентом, тобто фармацевтичним еквівалентом, зареєстрованого референтного лікарського препарату, і відповідно FDA класифікує його як терапевтичний еквівалент АВ зареєстрованого референтного лікарського препарату, таким чином були вирішені фактичні або потенційні проблеми з біоеквівалентністю за допомогою відповідних доказів біоеквівалентності *in vivo* та/або *in vitro*.

Термін «фармацевтичні еквіваленти» означає лікарські препарати з ідентичними лікарськими формами та шляхом (-ами) введення, які містять ідентичні кількості ідентичного активного інгредієнта лікарського засобу як у зареєстрованого референтного лікарського засобу.

FDA класифікує як терапевтично еквівалентні ті препарати, які відповідають наступним загальним критеріям: (1) вони схвалені як безпечні й ефективні; (2) вони являють собою фармацевтичні еквіваленти, оскільки вони (а) містять ідентичні кількості одного й того ж активного інгредієнта лікарського засобу в одній і тій же самій лікарській формі та з одним і тим же самим шляхом введення, і (b) відповідають фармакопейним або іншим застосовним стандартам дозування, якості, чистоти й ідентичності; (3) вони є біоеквівалентними, оскільки (а) вони не являють собою відому або потенційну проблему біоеквівалентності, і вони відповідають застосовному стандарту *in vitro* або, (b) якщо вони являють собою відому чи потенційну проблему, підтверджується, що вони відповідають застосовному стандарту біоеквівалентності; (4) вони мають відповідне маркування; і (5) їх виробляють відповідно до чинних правил належної виробничої практики.

Термін «біоеквівалентний» або «біоеквівалентність» означає відсутність значущої відмінності за швидкістю й обсягом, у яких активний інгредієнт або активна функціональна група фармацевтичних еквівалентів або фармацевтичних альтернатив стає доступною на місці дії лікарського засобу при застосуванні в тій же самій молекулярній дозі в тих же самих

умовах у дослідженні з належним дизайном. Розділ 505 (j)(8)(B) FD&C Act описує один набір умов, за яких досліджуваний і зареєстрований референтний лікарський засіб вважатимуться біоеквівалентними:

швидкість і обсяг абсорбції [досліджуваного] лікарського засобу не показують значущої відмінності від швидкості й обсягу абсорбції [референтного] лікарського засобу при застосуванні в одній і тій самій молекулярній дозі терапевтичного інгредієнта в схожих експериментальних умовах у разовій дозі або в багаторазових дозах; або

обсяг абсорбції [досліджуваного] лікарського засобу не показує значущої відмінності від обсягу абсорбції [референтного] лікарського засобу при застосуванні в одній і тій самій молекулярній дозі терапевтичного інгредієнта в схожих експериментальних умовах у разовій дозі або в багаторазових дозах, і відмінність від [референтного] лікарського засобу за швидкістю абсорбції лікарського засобу є навмисною, відображається в запропонованому маркуванні, не є суттєвою для досягнення ефективних концентрацій лікарського засобу в організмі при тривалому застосуванні та вважається медично незначущою для цього лікарського засобу.

Якщо ці вищенаведені способи є незастосовними (наприклад, для лікарських препаратів, які не призначені для абсорбції до кровотоку), прийнятними для демонстрації біоеквівалентності можуть бути інші науково обґрунтовані способи тестування *in vivo* або *in vitro*.

Наприклад, біоеквівалентність інколи можна підтверджувати з використанням стандарту біоеквівалентності *in vitro*, особливо коли такий тест *in vitro* співвіднесений із даними дослідження у людей біоеквівалентності *in vivo*. В інших ситуаціях біоеквівалентність інколи можна підтверджувати за допомогою порівняльних клінічних досліджень або фармакодинамічних досліджень.

Термін «продаж» або «збут» означає передачу лікарського препарату, наприклад фармацевтичної композиції або пероральної лікарської форми, від продавця до покупця.

Термін «пропонування для продажу» означає пропонування продавцем покупцю продажу лікарського препарату, наприклад фармацевтичної композиції та пероральної лікарської форми.

Шляхи введення та фармацевтичні композиції

Терапевтичні агенти, описані в цьому документі, вводять будь-яким відповідним способом або в будь-якому відповідному препараті. Відповідні шляхи введення терапевтичних агентів включають, серед іншого, пероральний і парентеральний (наприклад, внутрішньовенний, підшкірний, внутрішньом'язовий). Усі препарати представлені в дозах, придатних для введення людині. Зведена інформація фармацевтичних композицій наведена, наприклад, у публікаціях Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, HA and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, NY, 1980; і Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999), включених у цей документ шляхом посилання такого розкриття.

Термін «безпечна й ефективна кількість» стосується кількості активного інгредієнта, яка викликає бажану біологічну або медичну відповідь у біологічній системі суб'єкта без ризиків перебільшити користь від такої відповіді згідно з Федеральним законом про продукти харчування, лікарські засоби та косметичні вироби в чинній редакції (розд. 201–902, 52 ст. 1040 і далі в чинній редакції; Кодекс законів США 21 §§ 321–392). Безпечність часто вимірюють за допомогою токсикологічного тестування, щоб визначити максимально допустиму дозу або оптимальну дозу активного фармацевтичного інгредієнта, необхідну для отримання бажаної користі.

Дослідження, які вивчають безпечність, також намагаються визначити будь-які потенційні небажані явища, які може спричинити дія лікарського засобу. Ефективність часто вимірюють шляхом визначення, чи активний фармацевтичний інгредієнт демонструє більший лікувальний ефект, ніж плацебо або інше втручання під час тестування у відповідній ситуації, такої як суворо контрольоване клінічне дослідження.

У контексті цього документа термін «прийнятний» стосовно препарату, композиції або інгредієнта означає, що сприятливий вплив того препарату, композиції або інгредієнта на загальний стан здоров'я людини чоловічої статі, яку лікують, по суті переважає його шкідливий вплив у тій мірі, у якій він існує.

У деяких варіантах втілення застосування безпечної й ефективної кількості антиандрогену призводить до небажаної події не вище 2-го ступеня. В інших варіантах втілення застосування безпечної й ефективної кількості антиандрогену призводить до небажаної події не вище 3-го

ступеня. В інших варіантах втілення застосування безпечної й ефективної кількості антиандрогену призводить до небажаної події не вище 4-го ступеня.

У деяких варіантах втілення антиандроген присутній у твердій пероральній лікарській формі. У деяких варіантах втілення антиандроген введено до складу лікарської форми таблетки.

5 У деяких варіантах втілення антиандроген являє собою апалутамід. У деяких варіантах втілення антиандроген являє собою ензалутамід. Тверді пероральні лікарські форми, що містять або апалутамід, або ензалутамід, можуть надавати у вигляді м'яких желатинових капсул, як розкрито у WO2014113260 і CN104857157, кожна з яких включена в цей документ шляхом посилання, або у вигляді таблеток, як розкрито у WO2016090098, WO2016090101, 10 WO2016090105 і WO2014043208, кожна з яких включена в цей документ шляхом посилання. Методики, придатні для приготування твердих пероральних лікарських форм цього винаходу, описані в Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th edition, edited by AR. Gennaro, 1990, Chapter 89, і Remington - The Science, and Practice of Pharmacy, 21st edition, 2005, Chapter 45.

15 Для приготування фармацевтичних композицій згідно з цим винаходом активний фармацевтичний інгредієнт ретельно змішують із фармацевтичним носієм відповідно до звичайних методик отримання фармацевтичних композицій, причому носій може бути представлений у широкому спектрі форм залежно від форми препарату, бажаної для застосування (наприклад, пероральна або парентеральна). Відповідні фармацевтично прийнятні носії добре відомі в цій галузі. Описи деяких із таких фармацевтично прийнятних носіїв можна знайти в The Handbook of Pharmaceutical Excipients, опублікованій Американською 20 фармацевтичною асоціацією та Фармацевтичним товариством Великобританії.

У твердих пероральних препаратах, таких як, наприклад, сухі порошки для відновлення або інгаляції, гранули, капсули, капсулоподібні таблетки, желатинові капсули, пігулки й таблетки (кожний включає препарати швидкого вивільнення, контрольованого вивільнення та 25 пролонгованого вивільнення), придатні носії та добавки включають, серед іншого, розріджувачі, гранулюючі агенти, ковзні речовини, зв'язувальні речовини, регулятори сипкості, розпушувачі тощо. Завдяки легкості застосування таблетки й капсули являють собою найбільш зручну пероральну форму одиниці дозування, у якій, очевидно, використовують тверді фармацевтичні носії. За необхідності таблетки можуть бути покриті цукром, покриті желатином, покриті плівкою 30 або покриті ентросоліювальною оболонкою за допомогою стандартних методик.

Переважно ці композиції перебувають у таких одиничних дозованих формах, як таблетки, пігулки, капсули, сухі порошки для відновлення або інгаляції, гранули, пастилки, стерильні розчини або суспензії, дозовані аерозолі або рідкі спреї, краплі, ампули або супозиторії для введення пероральним, інтраназальним, сублінгвальним, внутрішньоочним, трансдермальним, 35 ректальним, вагінальним шляхом, за допомогою інгалятора для сухих порошоків або інших засобів інгаляції або інсуфляції.

Ці препарати виробляють за допомогою звичайної технології приготування лікарських засобів. Для приготування твердих фармацевтичних композицій, таких як таблетки, основний активний інгредієнт змішують із фармацевтичним носієм, наприклад зі звичайними інгредієнтами для 40 виготовлення таблеток, такими як розріджувачі, зв'язувальні речовини, адгезивні речовини, розпушувачі, ковзні речовини, речовини проти злипання та регулятори сипкості. Відповідні розріджувачі включають, серед іншого, крохмаль (тобто кукурудзяний, пшеничний або картопляний крохмаль, який може бути гідролізованим), лактозу (гранульовану, висушену розпиленням або безводну), сахарозу, розріджувачі на основі сахарози (цукрову глазур; сахарозу плюс приблизно від 45 7 до 10 відсотків за масою інвертного цукру; сахарозу плюс приблизно 3 відсотки за масою модифікованих декстринів; сахарозу плюс інвертний цукор, приблизно 4 відсотки за масою інвертного цукру, приблизно 0,1-0,2 відсотка за масою кукурудзяного крохмалю та магнію стеарату), декстрозу, інозитол, манітол, сорбітол, мікрокристалічну целюлозу (тобто мікрокристалічну целюлозу AVICEL, доступну від компанії FMC Corp.), дикальцію фосфат, кальцію сульфат дигідрат, 50 кальцію лактат тригідрат тощо. Придатні зв'язувальні речовини й адгезивні речовини включають, серед іншого, аравійську камедь, гуарову камедь, трагакантову камедь, сахарозу, желатин, глюкозу, крохмаль і целюлози (тобто метилцелюлозу, натрій карбоксиметилцелюлозу, етилцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу, гідроксипропілцелюлозу тощо), водорозчинні зв'язувальні речовини або такі, що диспергуються (тобто альгінову кислоту та її солі, алюмосилікат магнію, 55 гідроксietилцелюлозу [тобто TYLOSE, доступну від компанії Hoechst Celanese], поліетиленгліколь, полісахаридні кислоти, бентоніти, полівінілпіролідон, поліметакрилати та прежелатинізований крохмаль) тощо. Придатні розпушувачі включають, серед іншого, крохмалі (кукурудзяний, картопляний тощо), натрій крохмалю гліколяти, прежелатинізовані крохмалі, глини (алюмосилікат магнію), целюлози (такі як зшита натрій карбоксиметилцелюлоза та мікрокристалічна целюлоза), 60 альгірати, прежелатинізовані крохмалі (тобто кукурудзяний крохмаль тощо), камеді (тобто агарова,

гуарова камедь, камедь плодів ріжкового дерева, камедь карайї, пектин і трагакантова камедь), зшитий полівінілпіролідон тощо. Придатні ковзні речовини та речовини проти злипання включають, серед іншого, стеарати (магнію, кальцію та натрію), стеаринову кислоту, тальк, воски, стеаровет, борну кислоту, хлорид натрію, DL-лейцин, карбовакс 4000, карбовакс 6000, олеат натрію, бензоат натрію, ацетат натрію, лаурилсульфат натрію, лаурилсульфат магнію тощо. Придатні регулятори сипкості включають, серед іншого, тальк, кукурудзяний крохмаль, діоксид кремнію (тобто діоксид кремнію CAB-O-SIL, доступний від компанії Cabot, діоксид кремнію SYLOID, доступний від компанії W.R. Grace/Davison, і діоксид кремнію AEROSIL, доступний від компанії Degussa) тощо. Підсолоджувачі та смакові добавки можна додавати в тверді лікарські форми, які потребують розжовування, щоб покращити смакові якості лікарської дозованої форми для перорального введення. Додатково до твердої лікарської форми можна вводити або наносити на її поверхню барвники та покриття, щоб спростити ідентифікацію лікарського засобу або з естетичною метою. Ці носії вводять до складу лікарської форми з фармацевтично активною речовиною, щоб забезпечити точну відповідну дозу фармацевтично активної речовини з профілем терапевтичного вивільнення.

Зв'язувальні речовини, придатні для використання в фармацевтичних композиціях, представлених у цьому документі, включають, серед іншого, крохмалі, целюлозу та її похідні (наприклад, етилцелюлозу, ацетатцелюлозу, кальцій карбоксиметилцелюлозу, натрій карбоксиметилцелюлозу, метилцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу), полівінілпіролідон і їхні суміші.

Приклади наповнювачів, придатних для використання у фармацевтичних композиціях, що пропонуються в цьому документі, включають, серед іншого, мікрокристалічну целюлозу, порошкоподібну целюлозу, манітол, лактозу, фосфат кальцію, крохмаль, попередньо желатинізований крохмаль та їхні суміші.

Зв'язувальна речовина або наповнювач у фармацевтичних композиціях зазвичай становлять від приблизно 50 до приблизно 99 відсотків за масою фармацевтичної композиції або лікарської форми.

Розпушувачі можуть використовуватися в композиціях для отримання таблеток, які руйнуються при дії водного середовища. Таблетки, які містять занадто багато розпушувача, можуть руйнуватися під час зберігання, тоді як таблетки, які містять занадто мало розпушувача, можуть не забезпечувати потрібну швидкість руйнування або бажаних умов такого. Таким чином, для отримання твердих пероральних лікарських форм слід використовувати достатню кількість розпушувача, яка не є ні занадто великою, ні занадто малою для того, щоб згубно впливати на вивільнення активних інгредієнтів. Кількість використовуваного розпушувача варіюється залежно від типу препарату та легко визначається фахівцями в цій галузі. Типові фармацевтичні композиції містять приблизно від 0,5 до приблизно 15 відсотків за масою розпушувача, більш конкретно - від приблизно 1 до приблизно 5 відсотків за масою розпушувача. Розпушувачі, які можуть бути використані у фармацевтичних композиціях, що пропонуються в цьому документі, включають, серед іншого, натрій кроскармелозу, кросповідон, натрій крохмалю гліколят, картопляний або тапіоковий крохмаль, попередньо желатинізований крохмаль, інші види крохмалю, інші види целюлози, камеді та їхні суміші.

Ковзні речовини, які можуть бути використані у фармацевтичних композиціях, що пропонуються в цьому документі, включають, серед іншого, кальцію стеарат, магнію стеарат, мінеральне масло, легке мінеральне масло, гліцерин, сорбітол, поліетиленгліколь, інші гліколі, стеаринову кислоту, натрію лаурилсульфат, натрію стеарилфумарат, тальк, гідрогенізовану рослинну олію (наприклад, арахісову олію, бавовняну олію, соняшкову олію, кунжутну олію, оливкову олію, кукурудзяну олію та соєву олію), цинку стеарат, етилолеат, етиллауреат, агар-агар та їхні суміші. Ковзні речовини зазвичай використовуються в кількості менше ніж приблизно 1 відсоток за масою від маси фармацевтичної композиції або лікарської форми, яка містить ці речовини.

Пресовані таблетовані препарати можуть необов'язково покриватися плівковою оболонкою, щоб забезпечити необхідний колір, захист від світла та/або маскування смаку. Таблетки можуть бути також покриватися оболонкою таким чином, щоб забезпечувати модулювання початку та/або швидкість вивільнення в шлунково-кишковому тракті так, щоб оптимізувати або максимально підвищити біологічну дію АФІ на пацієнта.

Препарати у вигляді твердих капсул можна отримувати шляхом заповнення сумішшю або гранулятом апалутаміду або ензалутаміду оболонок, що складаються, наприклад, із желатину або гіпромелози.

Можна також отримувати препарати у вигляді м'яких желатинових капсул.

Фармацевтичні композиції, призначені для перорального застосування, можуть бути отримані з препаратів твердих дисперсних систем і змішаних матеріалів, описаних вище, у

відповідності з описаними в цьому документі способами, та іншими способами виготовлення фармацевтичних композицій, відомих у цій галузі. Такі композиції можуть додатково містити один або більше агентів, яких вибирають з групи, що складається з підсолоджуючих агентів, ароматизаторів, барвників і консервантів, щоб забезпечити фармацевтично делікатні препарати з хорошими смаковими якостями.

Таблетки можуть містити активний інгредієнт у суміші з нетоксичними фармацевтично прийнятними допоміжними речовинами, придатними для виготовлення таблеток. Ці допоміжні речовини можуть бути, наприклад, інертними розріджувачами, гранульовальними агентами та розпушувачами, сполучними агентами, регуляторами сипкості, ковзними речовинами й антиоксидантами, наприклад пропілгалатом, бутильованим гідроксіанізолом і бутильованим гідрокситолуолом. Таблетки можуть не мати покриття, або на них можуть наносити плівкову оболонку для зміни їхнього зовнішнього вигляду, або на них можуть наносити функціональне покриття з метою уповільнення дезінтеграції й абсорбції в шлунково-кишковому тракті й, таким чином, забезпечення пролонгованої дії протягом більш тривалого періоду.

Композиції для перорального застосування також можуть бути представлені у вигляді капсул (наприклад, твердих желатинових), у яких активний інгредієнт змішаний з інертним твердим розріджувачем, наприклад кальцію карбонатом, кальцію фосфатом або крохмалем, або у вигляді м'яких желатинових капсул, у яких активний інгредієнт змішаний з рідинами або напівтвердими речовинами, наприклад арахісовою олією, рідким парафіном, фракціонованими гліцеридами, поверхнево-активними речовинами або оливковою олією. Водні суспензії містять активні матеріали в суміші з допоміжними речовинами, придатними для виробництва водних суспензій. Дисперговані порошки й гранули, придатні для одержання водної суспензії шляхом додавання води, забезпечують активний інгредієнт у суміші з диспергуючим або зволожувальним агентом, суспендувальним агентом і одним або більше консервантів. У певних варіантах втілення винаходу фармацевтичні композиції винаходу включають розріджувальну систему, розпушувач, сіль, ковзну речовину, регулятор сипкості та плівкову оболонку в концентраціях від приблизно 3 мас. % до приблизно 58 мас. %, від приблизно 4 мас. % до приблизно 20 мас. %, від приблизно 4 мас. % до приблизно 20 мас. %, від приблизно 0,5 мас. % до приблизно 4 мас. %, від приблизно 0 мас. % до приблизно 2 мас. %, й від приблизно 1 мас. % до приблизно 5 мас. % відповідно, або в концентраціях від приблизно 18 мас. % до приблизно 40 мас. %, від приблизно 7 мас. % до приблизно 15 мас. %, від приблизно 7 мас. % до приблизно 18 мас. %, від приблизно 1,0 мас. % до приблизно 3,0 %, від приблизно 0,1 мас. % до приблизно 1,0 мас. % і від приблизно 2,0 мас. % до приблизно 4,0 мас. % відповідно. У певних варіантах втілення препарати твердих дисперсних систем змішуються з розріджувачем, одним або більше розпушувальними агентами, ковзними речовинами й регуляторами сипкості. До зразкової змішаної композиції або пероральної лікарської форми входять манітол, мікрокристалічна целюлоза, кроскармелози натрієва сіль, натрію хлорид, колоїдний оксид кремнію, натрію стеарилфумарат і магнію стеарат.

Розпушувач може входити до композиції в концентрації від приблизно 4 мас. % до приблизно 20 мас. % або приблизно від 7 мас. % до приблизно 15 мас. %. До композиції також може входити сіль, така як натрію хлорид, калію хлорид або їхня комбінація. Комбінація солей та розпушувача входить до композиції в концентрації від приблизно 5 мас. % до 35 мас. % кінцевої фармацевтичної композиції.

У певних варіантах втілення неактивними інгредієнтами серцевини таблетки є: колоїдний безводний оксид кремнію, кроскармелози натрієва сіль, гідроксипропілметилцелюлози ацетат-сукцинат, магнію стеарат, мікрокристалічна целюлоза та силікатизована мікрокристалічна целюлоза. В інших варіантах втілення на таблетки на завершальній стадії наносять плівкове покриття, яка складається з таких допоміжних речовин: оксид заліза чорний, оксид заліза жовтий, поліетилєнглїколь, полівініловий спирт, тальк і титану діоксид.

В інших варіантах втілення одна стандартна лікарська форма фармацевтичної композиції містить, включає або включає по суті приблизно 60 мг апалутаміду. У деяких варіантах втілення людині вводяться багаторазові дози однієї стандартної лікарської форми фармацевтичної композиції, які містять, включають або включають по суті приблизно 60 мг апалутаміду, наприклад 4 багаторазові або окремі одиничні дозовані форми. Загальна добова доза апалутаміду може становити приблизно 240 мг щодоби.

У деяких варіантах втілення одна стандартна лікарська форма фармацевтичної композиції містить, включає або включає по суті приблизно 40 мг ензалутаміду. У деяких варіантах втілення людині вводяться багаторазові дози однієї стандартної лікарської форми фармацевтичної композиції, які містять, включають або включають по суті приблизно 40 мг

ензалутаміду, наприклад 4 багаторазові або окремі одиничні дозовані форми. Загальна добова доза ензалутаміду може становити приблизно 160 мг щодоби.

У ще подальших варіантах втілення одна стандартна лікарська форма фармацевтичної композиції містить, включає або включає по суті приблизно 300 мг даролутаміду. У деяких варіантах втілення людині вводяться багаторазові дози однієї стандартної лікарської форми фармацевтичної композиції, які містять, включають або включають по суті приблизно 300 мг ензалутаміду, наприклад 2 багаторазові або окремі одиничні дозовані форми. Загальна добова доза даролутаміду може становити приблизно 1200 мг щодоби.

Усі препарати для прийому всередину представлені в дозах, придатних для такого введення.

Способи дозування та схеми лікування

Один з аспектів, описаних у цьому документі, містить способи лікування неметастатичного резистентного до кастрації раку передміхурової залози, які містять, включають або включають по суті введення безпечної й терапевтично ефективної кількості антиандрогену людині чоловічої статі, хворою на неметастатичний резистентний до кастрації рак передміхурової залози, у яких апалутамід або ензалутамід вводять всередину. У деяких варіантах втілення антиандроген вводять щодоби. У деяких варіантах втілення антиандроген вводять двічі щодоби. У деяких варіантах втілення антиандроген вводять тричі щодоби. У деяких варіантах втілення антиандроген вводять чотири рази щодоби. У деяких варіантах втілення апалутамід вводять кожної другої доби. У деяких варіантах втілення антиандроген вводять щотижнево. У деяких варіантах втілення антиандроген вводять двічі на тиждень. У деяких варіантах втілення антиандроген вводять кожного другого тижня. У деяких варіантах втілення антиандроген вводять всередину за схемою безперервного щодобового дозування.

В одному варіанті втілення бажану дозу зручно застосовувати у вигляді однієї дози або у вигляді розділених доз, які вводять одночасно (або протягом короткого періоду часу) або через відповідні проміжки часу, наприклад у вигляді двох, трьох, чотирьох або більше частин доз щодоби. У деяких варіантах втілення антиандроген зручно застосовувати у вигляді розділених доз, які вводять одночасно (або протягом короткого періоду часу) один раз щодоби. У деяких варіантах втілення антиандроген зручно застосовувати у вигляді розділених доз, які вводять рівними частинами двічі щодоби. У деяких варіантах втілення антиандроген зручно застосовувати у вигляді розділених доз, які вводять рівними частинами тричі щодоби. У деяких варіантах втілення антиандроген зручно застосовувати у вигляді розділених доз, які вводять рівними частинами чотири рази щодоби.

У деяких варіантах втілення антиандроген являє собою антиандроген другого покоління. У певних варіантах втілення антиандроген являє собою ензалутамід або апалутамід. У деяких варіантах втілення антиандроген являє собою ензалутамід. У деяких варіантах втілення антиандроген являє собою апалутамід. У деяких варіантах втілення антиандроген являє собою даролутамід.

Як правило, дози апалутаміду, використовувані для лікування захворювань або станів людей, описаних у цьому документі, зазвичай знаходяться в діапазоні від 10 мг до 1000 мг щодоби. У деяких варіантах втілення апалутамід, ензалутамід або даролутамід вводять людям всередину в дозі від приблизно 30 мг щодоби до приблизно 1200 мг щодоби. У деяких варіантах втілення апалутамід вводять людям всередину в дозі від приблизно 30 мг щодоби до приблизно 600 мг щодоби. У деяких варіантах втілення апалутамід вводять людині всередину в дозі приблизно 30 мг щодоби, приблизно 60 мг щодоби, приблизно 90 мг щодоби, приблизно 120 мг щодоби, приблизно 160 мг щодоби, приблизно 180 мг щодоби, приблизно 240 мг щодоби, приблизно 300 мг щодоби, приблизно 390 мг щодоби, приблизно 480 мг щодоби, приблизно 600 мг щодоби, приблизно 780 мг щодоби, приблизно 960 мг щодоби або приблизно 1200 мг щодоби.

У деяких варіантах втілення апалутамід вводять людині всередину в дозі приблизно 240 мг щодоби. У деяких варіантах втілення людині щодоби вводять дозу апалутаміду, більшу 240 мг. У деяких варіантах втілення апалутамід вводять людині всередину чотири рази щодоби в дозі приблизно 60 мг. У деяких варіантах втілення апалутамід вводять людині всередину за схемою безперервного щодобового дозування препарату.

У деяких варіантах втілення ензалутамід вводять всередину в дозі приблизно 160 мг щодоби. У деяких варіантах втілення людині щодоби вводять ензалутамід в дозі, більшій 160 мг.

У деяких варіантах втілення даролутамід вводять всередину щодоби в дозі приблизно 1200 мг. У деяких варіантах втілення людині щодоби вводять даролутамід в дозі, більшій 1200 мг.

У деяких варіантах втілення, коли не спостерігається покращення захворювання або патологічного стану людини, збільшують щодобову дозу антиандрогену. У деяких варіантах втілення схему дозування один раз щодоби змінюють на схему дозування двічі щодоби. У деяких варіантах втілення для збільшення кількості введеного антиандрогену застосовують

5

схему дозування тричі щодоби.
У деяких варіантах втілення кількість антиандрогену, яку вводять людині, змінюється залежно від таких факторів, як, серед іншого, стан і тяжкість захворювання або патологічного стану й індивідуальні параметри (наприклад, маса тіла) людини, а також конкретних додаткових терапевтичних агентів, які вводяться (якщо доречно).

10

У певних варіантах втілення дози антиандрогену, наприклад апалутаміду, ензалутаміду або даролутаміду зменшуються при одночасному введенні з одним або більше з:

(a) інгібітор CYP2C8, переважно гемфіброзил або клопідогрель; або

(b) інгібітор CYP3A4, переважно кетоконазол або ритонавір.

У деяких варіантах втілення апалутамід не приймають одночасно з:

15

(a) медичними препаратами, які в першу чергу метаболізують CYP3A4, переважно дарунавір, фелодипін, мідазолам або симвастатин;

(b) медичними препаратами, які в першу чергу метаболізують CYP2C19, переважно діазепам або омепразол;

20

(c) медичними препаратами, які в першу чергу метаболізують CYP2C9, переважно варфарин або фенітоїн; або

(d) медичними препаратами, які являють собою субстрати уридиндифосфатглюкуронозилтрансферази (УГТ), переважно левотироксин або вальпроєву кислоту.

У додаткових варіантах втілення апалутамід не приймають одночасно з:

25

(a) медичними препаратами, які являють собою субстрати P-gp, переважно фексофенадин, колхіцин, дабігатрану етексилат або дигоксин; або

(b) субстратами BCRP/OATP1B1, переважно лапатиніб, метотрексат, розувастатин або репаглінід.

30

У додаткових варіантах втілення людина чоловічої статі, яка має вказаний неметастатичний резистентний до кастрації рак передміхурової залози, отримувала щонайменше одну попередню терапію для лікування раку, причому необов'язково попередня терапія для лікування раку є бікалутамідом або флутамідом. В інших додаткових варіантах втілення людина чоловічої статі, яка має вказаний неметастатичний резистентний до кастрації рак передміхурової залози, раніше не проходила лікування.

35

Набори/вироби

У цьому винаході також описано набори й вироби для використання відповідно до способів, описаних у цьому документі. Такі набори включають у себе упаковку або контейнер, розділений на комірки для розміщення однієї або більше доз фармацевтичних композицій, розкритих у цьому документі. Відповідні контейнери включають, наприклад, пляшки. В одному варіанті втілення контейнери виконані з різних матеріалів, таких як скло або пластик.

40

Вироби, що пропонуються в цьому винаході, включають пакувальні матеріали. Пакувальні матеріали для використання при пакуванні фармацевтичних препаратів включають, наприклад, описані в патентах США № 5,323,907; 5,052,558 і 5,033,252. До прикладів фармацевтичних пакувальних матеріалів належать, серед іншого, блістерна упаковка, пляшки, пакети, контейнери, пляшечки й будь-який інший пакувальний матеріал, придатний для обраного препарату та призначеного шляху введення й лікування.

45

Зазвичай набір включає етикетки, на яких викладено вміст і/або інструкцію щодо застосування, а також листки-вкладиші, які містять інструкцію для медичного застосування лікарського засобу. Зазвичай також пропонується набір інструкцій.

50

В одному варіанті втілення етикетка розміщена на контейнері або пов'язана з ним. В одному варіанті втілення етикетка розміщена на контейнері, причому літери, цифри чи інші символи, які складають етикетку, приєднані, вилиті або вигравіровані на самому контейнері; етикетка докладається до контейнера, коли він постачається з коробкою або іншим носієм, які також містять цей контейнер, наприклад, у вигляді листка-вкладиша.

55

В одному варіанті втілення етикетку використовують для того, щоб вказати, що вміст призначений для специфічного терапевтичного застосування. Етикетка також містить інструкції із застосування вмісту, зокрема у способах, описаних у цьому винаході.

60

У певних варіантах втілення фармацевтичні композиції представлені в упаковці або диспенсері, який містить одну або більше одиничних дозованих форм зі сполукою, що пропонується у цьому винаході. Наприклад, упаковка містить металеву або пластикову

фольгу, таку як контурна коміркова упаковка. В одному варіанті втілення до упаковки або диспенсера додаються інструкції з введення. В одному варіанті втілення до упаковки або диспенсера також додається повідомлення, пов'язане з контейнером у формі, якої вимагає державний орган, що регулює виробництво, використання або продаж фармацевтичних засобів; таке повідомлення має містити схвалення державним органом форми лікарського препарату для застосування в лікуванні людей або тварин. Таке повідомлення, наприклад, являє собою маркування, схвалене Управлінням з контролю за продуктами та лікарськими засобами США для лікарських засобів, що відпускаються за рецептом, або схвалений листок-вкладиш препарату. В одному варіанті втілення також готують композиції зі сполукою, яка пропонується в цьому винаході, введені до складу лікарської форми в сумісному фармацевтичному носії, їх поміщають у належний контейнер і позначають як такі, якими можна лікувати вказаний стан.

Способи продажу

Інший аспект, описаний у цьому документі, містить способи продажу антиандрогену, які містять, включають або включають по суті спосіб введення антиандрогену в комерційний обіг, причому вказаний антиандроген включає листок-вкладиш, який містить інструкції щодо безпечного й ефективного лікування раку передміхурової залози з використанням цього антиандрогену. У деяких варіантах втілення антиандроген являє собою антиандроген другого покоління. У деяких варіантах втілення антиандроген являє собою даролутамід, ензалутамід або апалутамід. У деяких варіантах втілення антиандроген являє собою даролутамід. У деяких варіантах втілення антиандроген являє собою ензалутамід. У деяких варіантах втілення антиандроген являє собою апалутамід.

Подальші аспекти, описані в цьому документі, містять способи продажу фармацевтичної композиції, яка містить антиандроген, які містять, включають або включають по суті пропозицію щодо введення такої фармацевтичної композиції в комерційний обіг, причому зазначена фармацевтична композиція включає листок-вкладиш, який містить вказівки щодо безпечного й ефективного лікування раку передміхурової залози з використанням антиандрогену. У деяких варіантах втілення антиандроген являє собою антиандроген другого покоління. У деяких варіантах втілення антиандроген являє собою ензалутамід або апалутамід. У деяких варіантах втілення антиандроген являє собою ензалутамід. У деяких варіантах втілення антиандроген являє собою апалутамід.

Подальший аспект, описаний у цьому документі, містить способи пропонування для продажу антиандрогену, які містять, включають або включають по суті пропозицію щодо введення такого антиандрогену в комерційний обіг, причому вказаний антиандроген включає листок-вкладиш, який містить вказівки щодо безпечного й ефективного лікування раку передміхурової залози з використанням цього антиандрогену. У деяких варіантах втілення антиандроген являє собою антиандроген другого покоління. У деяких варіантах втілення антиандроген являє собою даролутамід, ензалутамід або апалутамід. У деяких варіантах втілення антиандроген являє собою даролутамід. У деяких варіантах втілення антиандроген являє собою ензалутамід. У деяких варіантах втілення антиандроген являє собою апалутамід.

ПРИКЛАДИ

Зазначені приклади мають виключно ілюстративний характер і вони не обмежують обсяг формули винаходу, що пропонується в цьому документі.

Приклад 1. Доклінічні дослідження

Препарат ARN 509 (апалутамід) являє собою антиандроген наступного покоління, який зв'язується безпосередньо з ліганд-зв'язувальним доменом андрогенного рецептора (AR), сповільнюючи ядерну транслокацію та зв'язування ДНК. Механізм дії апалутаміду здійснюється через антагонізм дії андрогенів та інгібування ядерної транслокації AR і зв'язування ДНК з елементами андрогенної відповіді - механізм, який відрізняється від механізму дії антиандрогену першого покоління - бікалутаміду. На відміну від бікалутаміду, апалутамід не виявляє значущих агоністичних властивостей у моделі *in vitro* кастраційно-резистентного раку передміхурової залози (CRPC) (наприклад, AR-надекспресуючих клітин раку передміхурової залози; клітин LNCaP/AR). Транскрипція генів PSA і TMPRSS2, регульованих андрогенами, інгібується апалутамідом і викликає зниження рівня цих білків *in vitro* залежно від концентрації. Було також показано, що апалутамід викликає зменшення рівня проліферації клітин CRPC, а також збільшення ступеня апоптозу та некрозу *in vivo*. Протипухлинна активність апалутаміду сприяє прояву цих ефектів, що спостерігається в мишачих пухлинних моделях CRPC. У цих моделях апалутамід сприяв дозозалежному інгібуванню росту пухлини та регресу пухлини, тут перевершуючи дію бікалутаміду. На Фіг. 1 зображено відсоток зміни об'єму пухлини та концентрацій в плазмі (зазначені в колах над каскадною діаграмою) бікалутаміду й апалутаміду на 28-й добі.

Апалутамід являє собою молекулу низького кліренсу з помірним об'ємом розподілу та високим ступенем біодоступності (при дозуванні препарату на основі ліпідів). Було виявлено, що апалутаміду притаманний дуже низький обмін, коли його інкубували протягом не менше 120 хвилин із фракцією S9 печінки та печінковими мікросомами щурів, собак і людини. Первинні метаболіти *in vivo* утворилися шляхом N-деметилування та гідролізу амідів у щурів і собак. *In vitro* фермент CYP3A4 може бути частково причетний до метаболізму апалутаміду.

Апалутамід і його первинний метаболіт ARN000308 (M3) є індукторами людських ферментів CYP2B6 і CYP3A4 в гепатоцитах у концентраціях до 30 мкМ. Апалутамід являє собою помірно потужний інгібітор ізоформи CYP2C8 цитохрому P450 людини ($IC_{50} = 13,9$ мкМ), але слабкий інгібітор інших основних ізоформ ($IC_{50} > 25$ мкМ); Метаболіт M3 також являє собою слабкий інгібітор основних ізоформ CYP ($IC_{50} > 25$ мкМ).

Ідентифіковано чотири метаболіти з різним розподілом між видами. Чотирьом з них надана оцінка щодо їхнього цільового впливу на андрогенний рецептор. Визначено, що метаболіт M1, як антагоніст AR, був по суті неактивним, тоді як метаболіти M2 та M4 діяли на AR приблизно в 30 разів менш сильно, ніж апалутамід. Метаболіт M3 виявився найпотужнішим антагоністом AR, але його дія все ж була в 3 рази менш сильною, ніж дія апалутаміду. Метаболіт M3 вважається переважним метаболітом із більш тривалим періодом напіввиведення, ніж апалутамід.

Токсикологічні дослідження дії одноразових і повторних доз упродовж до 13 тижнів дозування проводилося в самців щурів лінії Спрага-Дулі (SD) та у самців собак породи Бігль (досліджувалася лише дія повторних доз препарату). Однократне інтенсивне введення апалутаміду в дозі 1000 мг/кг у щурів SD переносилося добре, не спричиняючи захворювань, смертності та значного впливу на масу тіла або біохімічні маркери сироватки крові.

Під час токсикологічних досліджень тривалістю 13 тижнів із введенням повторних доз, апалутаміду добре переносився при дозах до 100 мг/кг/добу в щурів SD, і 10 мг/кг/добу - у собак породи Бігль. У самців щурів SD летальність спостерігалася при дозах 150 мг/кг/добу й більших. Випадки захворюваності/смертності, що спостерігалися при введенні цих доз, мали місце лише протягом перших 5 днів дозування. Однак виявилось, що в тварин, які вижили під час введення цих більш підвищених доз, розвивалася толерантність до досліджуваного препарату при тривалому його впливі. У загинувших тварин спостерігалися такі клінічні ознаки, як пілоерекція, гіпотермія, порушення дихання, зневоднення та зниження активності. Під час проведення анатомо-патологічного дослідження причину захворюваності/смертності щурів-самців визначити не вдалося. Ключові зміни клінічної патології при дозах 150 мг/кг/добу або більших, включали значне підвищення рівня холестерину (більше 200 % від показників контрольної групи), зниження рівня еритроцитів, гемоглобіну та гематокриту, а також збільшення рівня ретикулоцитів, тромбоцитів, лейкоцитів, лімфоцитів, базофілів і аЧТЧ (активованій частковий тромбопластиновий час). Підвищення рівня холестерину притаманне антиандрогенній активності апалутаміду та, як вважається, воно відповідає за наявність відзначених гематологічних змін. Морфологічне дослідження еритроцитів дозволило виявити зміни, які відповідали надходженню надлишку холестерину до зовнішньої мембрани еритроцитів, яке викликало гемолітичну анемію легкого ступеня. Фармакологічні ефекти спостерігалися також у додаткових статевих органах чоловічих особин (придатки яєчка, передміхурова залоза, сім'яні пухирці та, в меншій мірі, яєчки) при введенні доз апалутаміду, що становлять лише 50 мг/кг/добу. У щурів спостерігалися також інші органи-мішені при дозах апалутаміду 150 мг/кг/добу або вищих, які включали наднирники (також при дозах 50 мг/кг/добу), печінку, гіпофіз, щитовидну залозу, селезінку, слинні залози, молочну залозу та шлунок. Вважається, що дія на ці органи, за винятком слинних залоз і шлунка, також обумовлена антиандрогенною дією апалутаміду, і в багатьох випадках вона є специфічною для фізіології щура.

Одноразове щодобове дозування всередину через зонд апалутаміду до 100 мг/кг/добу, тобто найвищої досліджуваної дози, протягом 13 тижнів добре переносилось у щурів-самців. Фармакологічні зміни, характерні для антиандрогенних сполук, відмічались в наднирковій залозі, гіпофізі, селезінці, молочній залозі, сім'яних пухирцях, яєчках, передміхуровій залозі та придатках яєчка, а зміни в селезінці та кістковому мозку корелювали з легкою регенеративною анемією. Рівень дози 100 мг/кг/добу вважався рівнем, який відповідає відсутності спостережуваної негативної дії (NOAEL), і вона пов'язувалася з рівноважними показниками в плазмі крові C_{max} та $AUC_{0-24\text{ год}}$ (91-а доба дослідження), які становили для вихідної сполуки 30,1 мкг/мл та 521 мкг·год/мл відповідно.

У собак породи Бігль судомні напади, які слугували приводом для гуманної евтаназії, виникали при дозах апалутаміду 25 мг/кг/добу й більших, через 7–14 днів після початку дозування препарату. Щодобове введення апалутаміду в дозі 25 мг/кг/добу призвело до прояви тремору та судомних

нападів у 3 із 8 тварин після 1 тижня дозування. Середня концентрація апалутаміду під час першого спостереження, оцінювана за його токсичною дією на центральну нервову систему (ЦНС), визначалася як 30,2 мкг/мл, що приблизно в 4 рази перевищує середній рівноважний $C_{\max}$ апалутаміду (7,55 мкг/мл), яка відзначалася при введенні препарату в дозі 240 мг/добу під час виконання Фази 3 дослідження при повторному дозуванні препарату суб'єктам із CRPC. Цілковим ймовірно, що конвульсивні судомні напади, які спостерігалися в собак при введенні надто високих доз препарату, є наслідком функціонального антагонізму апалутаміду та рецептора GABA_A. Ця проява аналогічна тій, яка спостерігалася під час дослідження антагоністів AR другого покоління. Вважалося, що доза 10 мг/кг/добу відповідала рівню NOAEL, визначеному під час 28-денного дослідження, і вона пов'язувалася з показниками $C_{\max}$ 13,2 мкг/мл і AUC_{0–24 год} 290 мкг·год/мл, отриманими для апалутаміду. Інші клінічні патології та зміни органів-мішеней обмежувались підвищенням рівня холестерину (до 50 % порівняно з контрольною групою) і дії препарату на придатки яєчка, передміхурову залозу та яєчки при введенні всіх досліджуваних доз, і вони приписувалися антиандрогенній дії апалутаміду.

Одноразове щодобове введення всередину капсули апалутаміду в дозі до 10 мг/кг/добу, тобто найвищої досліджуваної дози препарату, протягом 13 тижнів добре переносилось у собак-самців. Макро- та мікроскопічні патологічні зміни та зміни маси тіла, характерні для дії антиандрогенних сполук, були відмічені в гіпофізі, передміхуровій залозі, яєчках та придатках яєчка; ці зміни були зворотними, і вони були обумовлені очікуваною фармакологічною дією апалутаміду. Виходячи з нижчих показників маси тіла в групі, яка отримувала препарат в дозі 10 мг/кг/добу, доза 5 мг/кг/добу вважалася рівнем NOAEL. Відповідні рівноважні показники в плазмі крові $C_{\max}$ і AUC_{0–24 год} для вихідної сполуки (91-а доба дослідження) становили 10,3 мкг/мл і 202 мкг·год/мл відповідно.

Приклад 2. Багатоцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження фази III ARN-509 у чоловіків з неметастатичним (M0), резистентним до кастрації раком передміхурової залози

Основна ціль

Щоб продемонструвати перевагу в показнику «виживаність без метастазування» (MFS) для чоловіків з високим ризиком виникнення неметастатичного кастраційно-резистентного раку передміхурової залози (NM-CRPC) (тобто тих, у яких спостерігався час подвоєння простатоспецифічного антигену [PSADT] ≤10 місяців), яких лікували апалутамідом порівняно з плацебо.

Додаткові цілі

Для порівняння наступних параметрів у чоловіків із NM-CRPC, яких лікували апалутамідом порівняно з плацебо: час до появи метастазів (TTM); виживаність без прогресування захворювання (PFS); час до прогресування симптомів; загальна виживаність (OS); час до початку цитотоксичної хімотерапії; безпечність і переносимість.

Інші цілі

- Для порівняння наслідків лікування за оцінкою пацієнтів (PRO) стосовно якості життя, пов'язаної зі здоров'ям, та симптомів, характерних для раку передміхурової залози.

- Для порівняння використання медичних ресурсів (MRU) для чоловіків із високим ризиком виникнення NM-CRPC, яких лікували апалутамідом порівняно з плацебо.

- Для порівняння частоти відповіді, що визначається зміною рівня ПСА, у чоловіків із високим ризиком виникнення NM-CRPC, яких лікували апалутамідом порівняно з плацебо.

- Для порівняння часу до прогресування ПСА для чоловіків із високим ризиком виникнення NM-CRPC, яких лікували апалутамідом порівняно з плацебо.

- Для порівняння виживаності без прогресування захворювання з першою подальшою терапією (PFS2) для чоловіків із високим ризиком виникнення NM-CRPC, яких лікували апалутамідом порівняно з плацебо.

- Для оцінки популяційної фармакокінетики (ФК) апалутаміду.

- Для оцінки дії апалутаміду на реполяризацію шлуночків у підгрупи пацієнтів, вибраної з-поміж місць проведення клінічних досліджень.

- Для оцінки здатності дослідницьких біомаркерів прогнозувати реакцію до лікування апалутамідом та резистентність до його дії.

Дизайн дослідження

У цьому документі описано багатонаціональне, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження фази 3 апалутаміду в суб'єктів із високим ризиком виникнення NM-CRPC порівняно з плацебо. Дослідження складалося з фази скринінгу тривалістю до рандомізації до 35 днів, який проводився для встановлення придатності та документування вимірювань вихідного рівня фази лікування в подвійному сліпому режимі (28-денний цикл

лікування; неперервне дозування), і тривалої фази подальшого нагляду для моніторингу PFS, вітального стану, подальшої терапії раку передміхурової залози, PRO та MRU. Загалом 1207 пацієнтів із NM-CRPC були рандомізовані у співвідношенні 2 : 1 (806 суб'єктів у групі апалутаміду та 401 суб'єкт у групі плацебо), або для отримання всередину апалутаміду в дозі

- 5 240 мг один раз щодоби сумісно з антиандрогенною терапією (ADT) (медична кастрація або хірургічна кастрація), або для отримання плацебо з ADT у багатоцентровому, подвійному сліпому клінічному дослідженні (дослідження 1). Схематичне зображення дизайну клінічного дослідження представлено на Фіг. 2. Зазначена рандомізація стратифікувалася наступним чином:
- 10 - PSADT: ≤ 6 місяців проти > 6 місяців;
 - Використання антиостеопоротичних агентів: «Так» проти «Ні»; і
 - Захворювання з локорегіональним перебігом: N0 проти N1 (тобто, наявність метастазів у лімфатичних вузлах).

Для забезпечення точного та узгодженого визначення PSADT, за допомогою інтерактивної системи голосового реагування (IVRS) були виконані обчислення PSADT (з використанням лінійної регресійної моделі натурального логарифму стосовно ПСА та відповідного часу) на основі залежності значень ПСА від дати, яка вводилася на місцях проведення клінічних досліджень перед проведенням рандомізації. Фактори, які стосуються використання антиостеопоротичних агентів і захворювань із локорегіональним перебігом, вводилися персоналом місця проведення клінічних

20 досліджень під час проведення рандомізації. Під час проведення дослідження, з міркувань безпеки не пов'язаних із потребою термінового втручання, для 2 суб'єктів було здійснено розкриття лікувального призначення.

Залучені пацієнти, у яких відзначався час до подвоєння концентрації простатоспецифічного антигену (ПСА) (PSADT) ≤ 10 місяців. Усі пацієнти, яких не було кастровано хірургічним шляхом, отримували ADT постійно протягом усього дослідження. Сімдесят три відсотки (73 %) пацієнтів отримували попереднє лікування антиандрогеном першого покоління; 69 % пацієнтів отримували бікалутамід, а 10 % пацієнтів - флутамід. Використання системних кортикостероїдів на початковій стадії дослідження було заборонене. Наслідки щодо рівня ПСА не розкривалися, і вони не слугували приводом для припинення лікування. Пацієнти, рандомізовані в одну з двох груп, повинні

30 були продовжувати лікування до прогресування захворювання, визначеного незалежною центральною оцінкою в сліпому режимі (BICR), початку нового етапу лікування, неприйнятного прояву токсичності або відміни препарату. Після підтвердження BICR розвитку віддаленого метастатичного захворювання, пацієнтам пропонувалося приймати препарат ZYTIGA як варіант першого наступного лікування після припинення дослідного лікування.

35 Популяція дослідження

Чоловіки віком 18 років або старші, щодо яких не було рентгенологічних даних про виявлення віддалених метастазів, визначених BICR до початку дослідження, вважалися придатними до участі в дослідженні.

Критерії включення:

40 Суб'єкти, включені в це дослідження, повинні були відповідати наступним ключовим критеріям прийнятності:

- Гістологічно або цитологічно підтверджена аденокарцинома передміхурової залози без нейроендокринного диференціювання або дрібноклітинних особливостей, з високим ризиком розвитку метастазів, визначена як PSADT ≤ 10 місяців. Обчислення PSADT виконується з використанням щонайменше 3 значень ПСА, отриманих під час безперервної ADT;

45 - Випадки кастраційно-резистентного раку передміхурової залози, продемонстровані під час безперервної ADT, для яких рівень ПСА піднімався 3 рази з проміжками щонайменше 1 тижня, причому останній показник ПСА був > 2 нг/мл;

50 - Проводилася хірургічна або медична кастрація у випадках, коли рівень тестостерону був < 50 нг/дл. Якщо пацієнт підданий медикаментозній кастрації, безперервне дозування аналога GnRH необхідно розпочинати щонайменше за 4 тижні до рандомізації, і для підтримки кастраційних рівнів тестостерону воно має бути продовжене протягом усього дослідження;

55 - Пацієнтам, які отримують профілактичне лікування від втрати кісткової маси за допомогою антиостеопоротичних агентів, показаних для лікування остеопорозу в дозах і за схемою дозування, прийнятною для лікування остеопорозу (наприклад, деносумаб [PROLIA], золедроновна кислота [RECLAST]), причому ці препарати повинні вводитися в стабільних дозах, щонайменше, за 4 тижні до проведення рандомізації;

- Пацієнтам, які отримували антиандроген першого покоління (наприклад, бікалутамід, флутамід, нілутамід), до рандомізації слід проводити вимивання, щонайменше, упродовж 4-тижнів,

А ТАКОЖ у них після проведення вимивання повинно спостерігатися неперервне прогресування захворювання (збільшення рівня ПСА);

- Регресія всіх гострих токсичних дій засобів попередньої терапії або хірургічного втручання до 1-го ступеня або вихідного рівня, визначеного до рандомізації;

5 - Адекватна функція органів;

- Підписана та датована форма інформованої згоди, яка свідчить, що пацієнт (або його законний представник) до проведення рандомізації був проінформований стосовно всіх відповідних аспектів дослідження.

Критерії виключення:

10 Суб'єкти не включалися до дослідження, якщо вони під час проведення попереднього дослідження відповідали таким ключовим критеріям:

- Наявність віддалених метастазів, підтверджених BICR, включаючи центральну нервову систему (ЦНС) та ураження хребців або мозкових оболонок, або віддалені метастази в анамнезі. Виняток: Тазові лімфатичні вузли < 2 см уздовж короткої осі (N1), розташовані нижче клубової біфуркації, вважаються допустимими.

- Симптоматичне локорегіональне захворювання, яке вимагає медичного втручання, наприклад, помірна або тяжка обструкція сечовивідних шляхів або гідронефроз, через наявність первинної пухлини (наприклад, пухлинна обструкція трикутника сечового міхура);

- Попереднє лікування антиандрогенами наступного покоління (наприклад, ензалутамідом);

20 - Попереднє лікування інгібіторами CYP17 (як наприклад, абіратерону ацетат, ортеронел, галертерон, кетоконазол, аміноглютетимід);

- Попередня хіміотерапія раку передміхурової залози, за винятком випадків, коли проводиться ад'ювантна/неоад'ювантна терапія;

25 - Наявність в анамнезі судомних нападів або станів, які можуть виявляти схильність до судомних нападів (наприклад, інсульт у період протягом 1 року до рандомізації, артеріовенозна мальформація мозку, шванома, менінгіома, або інші доброякісні захворювання ЦНС або мозкових оболонок, які можуть потребувати хірургічного втручання або застосування променевої терапії);

30 - Одночасна терапія медичними препаратами, які, як відомо, знижують поріг судомного нападу, препаратами, які можуть знижувати рівень ПСА, системними кортикостероїдами, або інші експериментальні способи лікування.

- Наявність в анамнезі даних про наявність, або докази наявності, будь-якого з наступних станів:

35 - Будь-яке раніше перенесене злоякісне захворювання (крім адекватно лікованого базальноклітинного або плоскоклітинного раку шкіри, поверхневого раку сечового міхура, або будь-якого іншого раку in situ в даний час у стані повної ремісії) протягом 5 років до проведення рандомізації;

40 - Будь-що з наведеного нижче за 6 місяців до проведення рандомізації: Важка/нестабільна стенокардія, інфаркт міокарда, симптоматична застійна серцева недостатність, артеріальні або венозні тромбоемболічні події (наприклад, легенева емболія, порушення мозкового кровообігу, включаючи транзиторні ішемічні атаки), або клінічно значущі шлуночкові аритмії;

- Неконтрольована гіпертонія (систоличний артеріальний тиск ≥ 160 мм рт. ст. або діастолічний АТ ≥ 100 мм рт. ст.). Включення в дослідження пацієнтів із неконтрольованою гіпертензією в анамнезі дозволяється, якщо артеріальний тиск контролюється антигіпертензивною терапією;

- Шлунково-кишкові розлади, які впливають на абсорбцію препарату;

45 - Активна інфекція, така як вірус імунодефіциту людини (ВІЛ); і/або

- Будь-який інший стан, який, на думку дослідника, може порушити здатність пацієнта виконувати умови проведення процедур в ході дослідження.

Вилучення суб'єктів із групи, яка отримує терапію чи яка піддається оцінці:

50 Участь суб'єкта в дослідженні може бути припинена до завершення дослідження з будь-якої з наступних причин:

- Прогресування захворювання (підтверджене BICR);

- Відкликання суб'єктом згоди на участь у дослідженні;

- Будь-яке небажана подія, яку не вдалося адекватно лікувати, застосовуючи зміни дози препарату (перерви довше 28 днів вимагали обговорення зі спонсором);

55 - Вибуття з дослідження;

- Наявність будь-якого епізоду судомного нападу;

- Порушення протоколу, що вимагає припинення лікування;

- Недотримання процедур проведення дослідження; і/або

- Прохання спонсора про дострокове припинення дослідження.

60 Демографічні характеристики та характеристики вихідного рівня:

Дві тисячі сто тридцять два (2132) суб'єкти підписали форму інформованої згоди та пройшли відбір. Було рандомізовано тисячу двісті сім (1207) суб'єктів. З 925 пацієнтів, які виявилися непридатними, 517 суб'єктів були визнані непридатними через наявність метастатичного захворювання, виявлену при скринінгу. Наступні персональні дані пацієнтів і характеристики вихідного рівня захворювання були збалансовані між групами лікування. Медіанний вік суб'єктів становив 74 роки (діапазон 48–97), причому 26 % пацієнтів були віком 80 років і старші. Расовий розподіл пацієнтів був таким: 66 % осіб європеїдної раси, 5,6 % осіб негроїдної раси, 12 % осіб монголоїдної раси та 0,2 % осіб інших рас. У сімдесяти семи відсотків (77 %) пацієнтів обох груп лікування було проведено попереднє хірургічне втручання або променева терапія передміхурової залози. Більшість пацієнтів мали оцінку за Глісоном 7 або вищу (81 %). На початку дослідження в п'ятнадцяти відсотків (15 %) пацієнтів спостерігалися тазові лімфатичні вузли розміром < 2 см. У всіх пацієнтів, включених у дослідження, при проведенні незалежної центральної оцінки в сліпому режимі була підтверджена відсутність метастатичних утворень, і вони отримали показник функціонального статусу Східної об'єднаної онкологічної групи США (ECOG PS) 0 або 1 на початку дослідження.

Спосіб застосування та дози

Учасники дослідження приймали всередину апалутамід у дозі 240 мг (8 × 30 мг м'яких желатинових капсул, потім 4 × 60 мг таблеток) або відповідні препарати плацебо один раз щодоби з їжею або незалежно від такої. Суб'єкти могли перейти на режим дозування двічі щодоби (4 таблиці на кожен період), лише якщо вони приймали м'які желатинові капсули, якщо під час прийому препарату за графіком один раз щодоби у них виникали проблеми із шлунково-кишковим трактом. Якщо введення дози апалутаміду/плацебо пропускали, то її не компенсували. Для цілей цього дослідження цикл лікування складався з 4 тижнів (28 днів).

Доза та частота введення аналога GnRH як ADT відповідали інформації про призначення на відповідній етикетці. Вибір аналога або дози GnRH міг бути скоригований, якщо це клінічно показано для досягнення та підтримки кастраційних концентрацій тестостерону (< 50 нг/дл).

Модифікація дози

Призупинення лікування та/або зменшення внутрішньоіндивідуальних доз дозволялися тільки, якщо не виконувалися критерії щодо припинення дослідження.

- Суб'єктам, щодо яких повідомлялося про судомні напади будь-якого ступеня, пов'язані з лікуванням, введення досліджуваного лікарського засобу скасовували назавжди.

- Суб'єктам, які повідомляли про небажані події, пов'язані з лікуванням (TEAE) 1–2-го ступеня, на розсуд дослідника пропонували робити короткі перерви лікування, доки тяжкість токсичної дії не знижувалася до 1-го ступеня або поверталася до вихідного рівня. Якщо токсична дія поверталася, на розсуд дослідника дозволялося зменшення дози до наступного нижчого рівня.

- Для суб'єктів, які повідомляли про TEAE 3–4-го ступеня, крім судомних нападів, введення досліджуваного лікарського засобу тривало, доки тяжкість токсичної дії не знижувалася до 1-го ступеня або поверталася до вихідного рівня. Якщо токсична дія 3-го ступеня або вищого поверталася, дозволялося зменшення дози апалутаміду до наступного нижчого рівня.

- Допускалося максимум 2-кратне зменшення рівня дози (від 240 мг до 180 мг; від 180 мг до 120 мг).

- Будь-який суб'єкт, який потребує перерви у лікуванні > 28 днів через наявність TEAE, повинен відповідати одному з критеріїв щодо припинення лікування, описаному в розділі 3.3. Призначення повторного дослідного лікування після перерви > 28 днів вимагало обговорення зі спонсором.

Дози, зменшені через токсичні впливи, пов'язані з дослідженням, як правило, загалом не повинні знову підвищуватися, однак повторне підвищення дози до попереднього рівня може бути дозволене за погодженням зі спонсором (або призначеним представником).

Попередня та супутня терапія

Кожен медичний препарат або лікування, які приймав суб'єкт під час дослідження, і причина їхнього призначення, підлягали реєстрації в ІПК (індивідуальна реєстраційна карта). Постійне лікування аналогом GnRH або хірургічна кастрація були обов'язковими. Для лікування локалізованого прогресування або симптомів при локорегіональному захворюванні тазу дозволялося застосовувати рятівна променеву терапію та хірургічні процедури (як наприклад, трансуретральна резекція передміхурової залози [TURP], встановлення стента в уретру та сечовід). Подобиці щодо попередньої терапії раку передміхурової залози представлені в таблиці 1.

Таблиця 1

Загальний підсумок наслідків попередньої терапії раку передміхурової залози. Популяція з призначеним лікуванням (ITT-популяція)

ITT-популяція	Плацебо (401)	Апалутамід (806)	Загалом (1207)
Попередня терапія раку передміхурової залози			
N	401	803	1204
Хірургічне втручання або променева терапія	307 (76,6 %)	617 (76,6 %)	924 (76,6 %)
Тільки хірургічне втручання	69 (17,2 %)	159 (19,7 %)	228 (18,9 %)
Тільки променева терапія	85 (21,2 %)	157 (19,5 %)	242 (20,0 %)
Сумісне застосування хірургічного втручання та променевої терапії	153 (38,2 %)	301 (37,3 %)	454 (37,6 %)
Гормональна терапія	400 (99,8 %)	801 (99,4 %)	1201 (99,5 %)
GnRHа	387 (96,5 %)	780 (96,8 %)	1167 (96,7 %)
Антиандроген першого покоління	290 (72,3 %)	592 (73,4 %)	882 (73,1 %)
Орхіектомія	24 (6,0 %)	47 (5,8 %)	71 (5,9 %)
Інше	9 (2,2 %)	17 (2,1 %)	26 (2,2 %)
Хіміотерапія	7 (1,7 %)	17 (2,1 %)	24 (2,0 %)
Інше	32 (8,0 %)	64 (7,9 %)	96 (8,0 %)

Поширені супутні медичні препарати, повідомлення призначення яких стосувалося 50 % або більше суб'єктів, включали анальгетики (апалутамід: 61 %; плацебо: 57 %), агенти, які діють на ренін-ангіотензинову систему (апалутамід: 55 %; плацебо: 50 %) і ліпідомодифікуючі агенти (апалутамід: 50 %; плацебо: 51 %).

Заборожені види терапії

Лікарські засоби, які, як відомо, знижують поріг судомного нападу або викликають судомні напади, або обидва такі типи препаратів були заборонені під час дослідного лікування. Інші заборонені медичні препарати (за критеріями виключення) включали рослинні продукти (наприклад, пальми сереноа) і продукти нерослинного походження, здатні знижувати рівень ПСА; системні (пероральні/ВВ/ВМ) кортикостероїди, крім їхнього короткочасного використання (≤ 4 тижні); будь-яке інше експериментальне лікування; і агенти, показані для профілактики подій, пов'язаних зі скелетом, у пацієнтів із солідними пухлинами (як наприклад, деносумаб [XGEVA]). Під час проведення дослідження дозволялося використання агентів для профілактики остеопорозу (як наприклад, деносумаб [PROLIA]). Застосування інгібіторів 5- α редуктази, естрогенів і будь-якої іншої протиракової терапії припиняли, щонайменше, за 4 тижні до включення в це дослідження.

Обмежена терапія

Дослідників було поінформовано про можливу взаємодію лікарських засобів апалутаміду із супутніми медичними препаратами, особливо сильними індукторами CYP3A4 або лікарськими засобами з вузьким терапевтичним індексом, які метаболізуються CYP3A4 (апалутамід є індуктором CYP3A4), і сильними інгібіторами CYP2C8 (як наприклад, гемфіброзил). Невідомо, чи такі лікарські засоби, як апалутамід і варфарин, можуть взаємодіяти між собою. Якщо суб'єкт приймав варфарин, дослідникам рекомендували здійснити повторне оцінювання протромбіну (РТ)/міжнародного нормалізованого співвідношення (INR), як клінічно показано, і відповідно відкоригувати дозу варфарину. Крім того, через можливу наявність механізмів резистентності, одночасне застосування системних кортикостероїдів під час дослідного лікування не рекомендувалось; короткочасне використання (≤ 4 тижні) дозволялося за наявності клінічних показань, однак воно повинно було якомога швидше скорочене.

Зміна дози апалутаміду

Більшість суб'єктів дослідження змогли перенести повну призначену дозу досліджуваного медичного препарату, причому в 79 % суб'єктів у групі апалутаміду та 85 % суб'єктів у групі плацебо дози не змінювалися. Повідомлялося про більш значне зменшення доз у суб'єктів у групі апалутаміду (21 %) порівняно з групою плацебо (15 %). У більшості кількості суб'єктів групи апалутаміду доза зменшувалася один раз порівняно з групою плацебо (8,2 % проти 3,5 %), тоді як у аналогічних частках суб'єктів з обох груп лікування доза зменшувалася двічі (13 % проти 11 % відповідно). Найбільш частою причиною зменшення дози в суб'єктів групи апалутаміду було небажана подія (група апалутаміду: 11 % проти групи плацебо: 3,3 %), у той час як «інше» слугувало найпоширенішою причиною стосовно групи плацебо (група апалутаміду: 9,7 %; група

плацебо: 12 %). Повідомлялося про більш численні випадки призупинення введення доз через TEAE в суб'єктів групи апалутаміду (34 %) порівняно з групою плацебо (19 %). У більшості суб'єктів групи апалутаміду введення доз призупинялося один раз порівняно з групою плацебо (22 % проти 13 %), тоді як у аналогічних частках суб'єктів з обох груп лікування введення доз призупинялося двічі або більше (6,6 % проти 5,3 % відповідно, для 2 переривань дозування).

Наслідки щодо ефективності

Первинний аналіз ефективності Виживаність без метастазів

Аналіз ефективності проводився з використанням ІТТ-популяції, яка включала 1207 рандомізованих суб'єктів (806 суб'єктів у групі апалутаміду та 401 суб'єкт у групі плацебо). Медіанний період подальшого нагляду за виживаністю для всіх суб'єктів становив 20,3 місяця.

Первинною кінцевою точкою ефективності була виживаність без метастазів (MFS), визначена як тривалість часу від початку рандомізації до моменту виникнення перших доказів віддалених метастазів у кістковій або м'якій тканині, підтверджених BICR, або смерті з будь-якої причини, залежно від того, що відбулося спершу. Дані виживаності без метастазів для суб'єктів без метастазів, або смерті, цензурувались на дату останньої оцінки пухлини (або, якщо не було проведено оцінку пухлини після візиту вихідного рівня, на дату проведення рандомізації). Правила щодо цензурування, засновані на керівництвах FDA та CHMP, застосовувались для проведення аналізів MFS (згаданих у тексті як цензурування US, або колишнє цензурування US). Терапія апалутамідом дозволила досягти суттєвого покращення показника MFS.

Виникнення нових метастатичних уражень вказувало на прогресування захворювання. У разі нових уражень кісток, виявлених на остеосцинтиграмах, підтвердження прогресування вимагало використання другого способу візуалізації (наприклад, КТ або МРТ).

Терапія апалутамідом дозволила знизити ризик виникнення віддалених метастазів або смерті на 72 %. Медіана MFS стосовно апалутаміду становила 41 місяць і, відповідно, 16 місяців стосовно плацебо (див. Фіг. 3 та Фіг. 4). Терапевтичний ефект апалутаміду стосовно показника MFS виявився сприятливим для всіх підгруп і відповідав наслідкам, отриманим для всієї популяції в цілому. Наслідки нестратифікованого аналізу MFS, виконаного для всіх суб'єктів і підгруп із використанням BICR, представлені на Фіг. 4. Примітно, що показник MFS для суб'єктів із періодом подвоєння ПСА ≤ 6 місяців (HR = 0,29) відповідав наслідкам, отриманим для суб'єктів із часом подвоєння ПСА > 6 місяців (HR = 0,30), і наслідкам, отриманим для всієї популяції дослідження в цілому (HR = 0,30; нестратифікований аналіз). Крім того, користь відзначена також у всіх вікових підгрупах - як у підгрупі N0, так і в підгрупі N1, а також у суб'єктів, які отримували попередню гормональну терапію 1 раз або ≥ 2 раз.

Аналіз вторинних кінцевих точок

У пацієнтів, яких лікували апалутамідом і ADT, було відмічено значне поліпшення порівняно з пацієнтами, у яких застосовувалася виключно ADT у наступних вторинних кінцевих точках: час до появи метастазів (TTM), виживаність без прогресування захворювання (PFS) і часу до прогресування симптомів. Крім того, відзначалося покращення показників загальної виживаності (OS) і часу до початку цитотоксичної хіміотерапії (див. таблицю 2).

Таблиця 1

Підсумок наслідків аналізу ефективності

Кінцева точка	Апалутамід (n=806) Медіана (місяці)	Плацебо (n=401) Медіана (місяці)	HR (95 % ДІ) р-значення ¹
Виживаність без метастазів (MFS)	40,5	16,2	0,28 (0,23–0,35) < 0,0001
Час до появи метастазів (TTM)	40,5	16,6	0,27 (0,22–0,34) < 0,0001
Виживаність без прогресування захворювання (PFS)	40,5	14,7	0,29 (0,24–0,36) < 0,0001
Час до прогресування симптомів	НД	НД	0,45 (0,32–0,63) < 0,0001 ²
Загальна виживаність (OS)	НД	39,0	0,70 (0,47–1,04) 0,0742

Таблиця 1 (продовження)

Кінцева точка	Апалутамід (n=806) Медіана (місяці)	Плацебо (n=401) Медіана (місяці)	HR (95 % ДІ) р-значення ¹
Час до початку цитотоксичної хіміотерапії	НД	НД	0,44 (0,29–0,66) < 0,0001

НД = не досягнуто

1 - р-значення, отримане за наслідками стратифікованого логарифмічного рангового критерію

2 - Фактичне р-значення - 0,00000356; отже, межа ефективності типу OBF, яка становить 0,00008, перетинається в проміжному аналізі за прогресуванням симптомів

Лікування апалутамідом дозволило значно знизити ризик прогресування симптомів (на 55 %) порівняно з групою плацебо. Спостережуване р-значення (0,00000356) за значущістю перетнуло межу ефективності Обрієна-Флемінга (OBF) ($p = 0,00008$). (див. таблицю 2 та Фіг. 5).

Загальна виживаність при застосуванні апалутаміду була кращою, ніж при застосуванні плацебо із співвідношенням ризиків (HR) 0,700 (95 % ДІ: 0,472; 1,038). Р-значення становило 0,0742, що не відповідало попередньо заданому значенню щодо статистичної значущості.

Тридцять дев'ять відсотків (39 %) пацієнтів, яких лікували апалутамідом, і 70 % пацієнтів, яких лікували плацебо, припинили участь у дослідному лікуванні. Більша частка (80 %) пацієнтів, яких лікували плацебо, отримували подальшу терапію порівняно з пацієнтами, яких лікували апалутамідом (56 %). Виживаність після прогресування (PFS-2, визначена як час прогресування захворювання після першої подальшої терапії, або смерті) була більшою в пацієнтів, які лікували апалутамідом, порівняно з пацієнтами, яких лікували плацебо (HR = 0,489; 95 % ДІ: 0,361, 0,662; $p < 0,0001$).

Наслідки щодо безпечності

Проаналізовані набори даних

Підсумки наслідків небажаних подій та інші дані щодо безпечності ґрунтуються на наслідках, отриманих для оцінки безпечності для популяції, яка налічує 1201 суб'єкт, який отримав щонайменше 1 дозу апалутаміду або плацебо (803 суб'єкти в групі апалутаміду та 398 суб'єктів у групі плацебо).

Небажані події

Найбільш поширеними небажаними реакціями (≥ 15 %), про які повідомлялося під час рандомізованого клінічного дослідження з числа тих, які частіше (> 2 %) траплялися в групі апалутаміду, були втома, шкірні висипи, зменшення маси тіла, артралгія та випадки падіння пацієнта. Повідомлялося про припинення лікування через наявність небажаних подій у 11 % пацієнтів, яких лікували апалутамідом, й у 7 % пацієнтів, яких лікували плацебо. Не було виявлено ніяких статистично значущих відмінностей у зміні порівняно з вихідним рівнем за даними аналізу вихідного рівня функціональної оцінки наслідків терапії раку передміхурової залози (FACT-P) за загальною оцінкою або за будь-якого порівняння за вторинними шкалами між пацієнтами, які додатково до ADT отримували апалутамід, порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо з ADT. На момент проведення аналізу 61 % пацієнтів усе ще отримували терапію апалутамідом, а 30 % пацієнтів додатково отримували плацебо. У таблиці 3 відображено небажані реакції, які виникали в групі апалутаміду з абсолютним збільшенням частоти 2 % порівняно з групою плацебо, або були подіями, які становили особливий інтерес.

Таблиця 3

Небажані реакції, пов'язані із застосуванням апалутаміду під час дослідження 1

Клас системи/органа Небажана реакція	Апалутамід N=803		Плацебо N=398	
	Усі ступені %	Ступінь 3–4 %	Усі ступені %	Ступінь 3–4 %
Загальні порушення й стани за місцем введення препарату				
Втома ⁴	30,4	0,9	21,1	0,3
Порушення з боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини				
Артралгія ⁴	15,9	0	7,5	0
Порушення з боку шкіри й підшкірних тканин				
Шкірний висип ¹	23,8	5,2	5,5	0,3
Прурит ⁴	6,2	0,2	1,5	0
Порушення з боку нервової системи				
Судомний напад	0,2	0	0	0
Порушення з боку обміну речовин і засвоєння їжі				
Гіперхолестеринемія	6,1	0	1,5	0
Гіпертригліцеридемія	3,5	0,6	0,8	0,3
Травми, отруєння й ускладнення, спричинені процедурами				
Перелом ²	11,7	2,7	6,5	0,8
Падіння ⁴	15,6	1,7	9,0	0,8
Дослідження				
Зменшення маси тіла ⁴	16,1	1,1	6,3	0,3
Ендокринні порушення				
Гіпотиреоз ³	8,1	0	2,0	0

¹ - Включає висип; висип макуло-папульозний; висип генералізований; кропив'янку; свербіж, обумовлений наявністю висипу; висип макулярний; кон'юнктивіт; мультиформну еритему; висип папульозний; відшаровування шкіри; висип генітальний; висип еритематозний; стоматит; дерматит медикаментозний; виразковий стоматит; висип гнійничковий; пухир; папулу; пемфігоїд; ерозію шкіри та висип везикулярний

² - Включає перелом ребер, перелом поперекового хребця, компресійний перелом хребта, перелом хребта, перелом стопи, перелом стегна, перелом плечової кістки, перелом грудного хребця, перелом верхньої кінцівки, перелом крижів, перелом кисті руки, перелом лобка, вертлюговий перелом, перелом щиколотки, компресійний перелом, перелом реберного хряща, перелом кісток обличчя, перелом нижньої кінцівки, остеопоротичний перелом, перелом зап'ястя, відривний перелом, перелом фібули, перелом куприка, перелом таза, перелом променевої кістки, перелом грудини, стресовий перелом, травматичний перелом, перелом шийного хребця, перелом шийки стегна, перелом великогомілкової кістки

³ - Включає гіпотиреоз, підвищення рівня тиреотропного гормону в крові, зниження рівня тироксину, автоімунний тиреоїдит, зниження рівня вільного тироксину, зниження рівня трийодтироніну

⁴ - Визначень 4-го ступеня для цих реакцій немає

1. Шкірний висип

Серед випадків шкірних висипів, пов'язаних із терапією апалутамідом, найчастіше зустрічались повідомлення про макулярні або макулопапульозні. Повідомлялося про небажані події шкірних висипів - у 24 % пацієнтів, яких лікували апалутамідом, та у 5,5 % пацієнтів, яких лікували плацебо. Повідомлялося, що випадки шкірних висипів 3-го ступеня (визначені як ураження > 30 % площі поверхні тіла [BSA]) траплялися під час лікування апалутамідом (5,2 %) порівняно з плацебо (0,3 %). Не повідомлялося події про токсичного епідермального некролізу (TEN) або синдрому Стівенса-Джонсона (SJS).

Виникнення шкірних висипів відмічалось на медіанному періоді 82 днів лікування апалутамідом, які вирішилися за медіанний період 60 днів від моменту виникнення висипів, у 81 % пацієнтів. Використовувані медичні препарати включали місцеві кортикостероїди, системні кортикостероїди та антигістамінні препарати для прийому всередину. Серед пацієнтів зі шкірними висипами призупинення введення доз застосовувалося в 28 %, а зменшення доз - у 12 %. Шкірні висипи

виникали приблизно в половини пацієнтів, стосовно яких виконувалася проба з повторним призначенням препарату, під час якої не відзначалося серйозних алергічних реакцій. Виникнення шкірних висипів викликало необхідність припинення лікування апалутамідом у 9 % пацієнтів, які зазнали шкірних висипів.

5 2. Падіння й переломи

Повідомлялося про випадки переломів у 11,7 % пацієнтів, яких лікували апалутамідом, і в 6,5 % пацієнтів, яких лікували плацебо. В обох лікувальних групах половина пацієнтів зазнавала падіння в межах 7 днів до події виникнення перелому. Повідомлялося про випадки падіння в 15,6 % пацієнтів, яких лікували апалутамідом, і в 9,0 % пацієнтів, яких лікували плацебо.

10 3. Гіпотиреоз

За оцінками рівня тиреотропного гормону (ТТГ), які проводилися кожні 4 місяці, повідомлялося про випадки гіпотиреозу в 8,1 % пацієнтів, яких лікували апалутамідом, і в 2,0 % пацієнтів, яких лікували плацебо. Не спостерігалось жодних небажаних подій 3-го або 4-го ступеня. Гіпотиреоз виникав у 28 % пацієнтів, які вже отримували замісну терапію тиреоїдними гормонами в групі апалутаміду, і у 5,9 % пацієнтів у групі плацебо. У пацієнтів, які не отримували замісну терапію тиреоїдними гормонами, гіпотиреоз виникав у 5,7 % пацієнтів, яких лікували апалутамідом, і у 0,8 % пацієнтів, яких лікували плацебо. За клінічними показаннями слід розпочати замісну терапію тиреоїдними гормонами або скоригувати дозу препарату.

20 4. Відхилення лабораторних показників від норми

Повідомлялося про випадки гіперхолестеринемії в 6,1 % пацієнтів, яких лікували апалутамідом, і в 1,5 % пацієнтів, яких лікували плацебо. Повідомлялося про випадки гіперхолестеринемії в 3,5 % пацієнтів, яких лікували апалутамідом, і в 0,8 % пацієнтів, яких лікували плацебо.

25 Висновки

Застосування апалутаміду сумісно з ADT показало найкращу ефективність порівняно з виключною ADT у пацієнтів з NM-CRPC. Терапія апалутамідом у комбінації з ADT дозволила значно покращити показники MFS, TTM, PFS і часу до прогресування симптомів порівняно з виключною ADT. Незважаючи на те, що остаточні дані про виживаність на момент проведення цього аналізу на MFS ще не були отримані, лікування апалутамідом сумісно з ADT дозволило отримати сприятливий показник OS порівняно з виключною ADT. Крім того, на час початку цитотоксичної хіміотерапії спостерігався досить переконливий наслідок. Значні поліпшення узгоджено спостерігалися в клінічно значущих кінцевих точках, включаючи частоту відповіді за рівнем ПСА, часу до прогресування рівня ПСА та виживаності без прогресування захворювання під час першої подальшої терапії (PFS2). Під час додаткової до ADT терапії апалутамідом у цій популяції чоловіків із NM-CRPC, який, як правило, протікає безсимптомно, не виявлялося жодних випадків згубної дії або погіршення симптомів, які б могли вплинути на якість життя. За винятком невеликого збільшення числа випадків шкірних висипів, падіння, переломів та гіпотиреозу під час коригування інтенсивності введення препарату, терапія апалутамідом сумісно з ADT не спричиняла клінічно значимого збільшення випадків TEAE порівняно з суб'єктами, які отримували виключну ADT. Існують повідомлення про те, що більшість випадків TEAE відповідали ступеню 1 або 2, і вони не вважалися дозополітуючими. Події, які відповідали ступеню 3, вважалися такими, які піддаються корекції, оскільки вони значною мірою пов'язувалися з гіпертензією (в обох групах лікування) і шкірними висипами (як груповий термін) в групі апалутаміду з низькою частотою випадків припинення лікування через TEAE в обох лікувальних групах (11 % у групі апалутаміду порівняно з 7 % у групі плацебо). Зазначені дані в сукупності демонструють сприятливе співвідношення «користь/ризик» для режиму терапії із застосуванням апалутаміду + ADT для лікування суб'єктів із NM-CRPC із високим ризиком появи метастазів.

50 Приклад 3. Фармакодинаміка та фармакокінетика

Фармакодинаміка

Серцева електрофізіологія

Під час спеціального дослідження QT у пацієнтів із CRPC визначалася оцінка дії апалутаміду у дозі 240 мг один раз щодоби на інтервал QT. У значеннях середнього інтервалу QT для всіх часових точок у рівноважному стані, відповідно до способу корекції за формулою Фрідерічі, не спостерігалось змін порівняно з вихідним рівнем, які перевищували 20 мс.

Фармакокінетика

Проводився аналіз популяційної фармакокінетики (ФК) апалутаміду та його активного метаболіта. Після повторного одноразового дозування апалутаміду, його дія (C_{max} і площа під

кривою концентрації [AUC]) збільшувалася пропорційно введеній дозі в межах від 30 мг до 480 мг. Після введення дози 240 мг один раз щодоби, рівноважний стан апалутаміду досягався через 4 тижні, а середній коефіцієнт накопичення приблизно в 5 разів перевищував такий, обчислений для одноразової дози. У рівноважному стані середні (CV %) значення $C_{\max}$ і AUC для апалутаміду становили 6 мкг/мл (28 %) і 100 мкг·год/мл (32 %) відповідно. Добові коливання концентрації апалутаміду в плазмі були доволі низькими із середнім відношенням «пік-западина» 1,63. При повторному дозуванні препарату спостерігалось збільшення явного кліренсу (CL/F), ймовірно, завдяки індукції від власного метаболізму апалутаміду.

У рівноважному стані середні (CV %) значення $C_{\max}$ і AUC для основного активного метаболіту, N-десметилапалутаміду, становили 5,9 мкг/мл (18 %) і 124 мкг/год/мл (19 %) відповідно. N-десметилапалутаміду притаманний плоский профіль концентрація-час у рівноважному стані із середнім відношенням «пік-западина» 1,27. Середнє (CV %) співвідношення AUC метаболіт/вихідний лікарський засіб для N-десметилапалутаміду після введення повторної його дози становило приблизно 1,3 (21 %). Виходячи з його системної дії, відносної активності й фармакокінетичних властивостей, можна зробити висновок про те, що N-десметилапалутамід, ймовірно, сприяв клінічній активності апалутаміду.

Абсорбція

Після прийому всередину медіанний час досягнення пікової концентрації препарату в плазмі ($t_{\max}$) становив 2 години (діапазон: від 1 до 5 годин). Середня абсолютна біодоступність при прийомі всередину становить приблизно 100 %, що свідчить про те, що апалутамід повністю абсорбується після прийому всередину.

Прийом апалутаміду здоровими пацієнтами натщесерце та разом із їжею, яка мала високий вміст жирів, не викликав жодних клінічно значущих змін у значеннях $C_{\max}$ і AUC. Медіанний час досягнення $t_{\max}$ збільшувався при прийомі препарату з їжею приблизно на 2 години (див. Фіг. 1) [див. Дозування та введення (2.1)].

Розподіл

Середній позірний об'єм розподілу апалутаміду в рівноважному стані становить приблизно 276 л. Об'єм розподілу апалутаміду більший за сукупний об'єм води в організмі, що свідчить про його значний позасудинний розподіл.

Ступінь зв'язування апалутаміду й N-десметилапалутаміду з білками плазми становить, відповідно, 96 % і 95 %, і вони переважно зв'язуються із сироватковим альбуміном незалежно від їхньої концентрації.

Виведення

Значення CL/F для апалутаміду після одноразового дозування становить 1,3 л/год і збільшується до 2,0 л/год у рівноважному стані після дозування один раз щодоби. Середній ефективний період напіввиведення апалутаміду в пацієнтів у рівноважному стані становить приблизно 3 доби.

Метаболізм

Після одноразового прийому всередину апалутаміду, міченого ізотопом ^{14}C , у дозі 240 мг, на апалутамід, його активний метаболіт - N-десметилапалутамід і неактивний метаболіт карбонової кислоти припадав переважний вміст радіоактивного ізотопу ^{14}C у плазмі крові, що становив 45 %, 44 % і 3 %, відповідно, від загальної кількості ізотопу ^{14}C -AUC. Метаболізм - це основний шлях виведення апалутаміду. Він метаболізується головним чином за участю CYP2C8 і CYP3A4 з утворенням N-десметилапалутаміду. У подальшому апалутамід і N-десметилапалутамід метаболізуються за участю карбоксилестерази з утворенням неактивного метаболіту карбонової кислоти. Внесок CYP2C8 і CYP3A4 щодо метаболізму апалутаміду після введення разової дози оцінюється як 58 % і 13 %, але він змінюється до 40 % і 37 %, відповідно, при досягненні рівноважного стану.

Видалення

Апалутамід виводиться, головним чином, у формі метаболітів, переважно із сечею. Після одноразового прийому всередину радіаційно міченого апалутаміду, 89 % вмісту радіоактивного ізотопу було виведено з організму за період до 70 днів після введення дози препарату: 65 % було виділено із сечею (1,2 % дози як незмінений апалутамід і 2,7 % як N-десметилапалутамід), а 24 % було виділено із калом (1,5 % дози як незмінений апалутамід і 2 % як N-десметилапалутамід).

Окремі популяції

Вплив ниркової недостатності, печінкової недостатності, віку, раси й інших зовнішніх факторів на фармакокінетику апалутаміду підсумовується на Фіг. 6. У суб'єктів із нирковою недостатністю легкого (оцШКФ 60–89 мл/хв/1,73 м²) або помірного ступеня (оцШКФ 30–59 мл/хв/1,73 м²), печінковою недостатністю легкого (клас А за класифікацією Чайльда-П'ю) або помірного ступеня

(клас В за класифікацією Чайльда-П'ю), віком від 18 до 94 років або різних рас не спостерігалися значущі відмінності у фармакокінетиці апалутаміду й N-десметилапалутаміду. Потенційний вплив ниркової недостатності тяжкого ступеня або термінальної стадії ниркової недостатності (оцШКФ ≤ 29 мл/хв/1,73 м²) не був визначений через брак даних. Клінічні та фармакокінетичні дані пацієнтів із печінковою недостатністю тяжкого ступеня (клас С за класифікацією Чайльда-П'ю) відсутні.

Приклад 4. Взаємодія лікарських засобів

Взаємодія лікарських засобів

Вплив інших медичних препаратів на апалутамід

1. Сильні інгібітори CYP2C8

У дослідженні взаємодії лікарських засобів значення $C_{\max}$ апалутаміду зменшилося на 21 %, тоді як значення AUC збільшилося на 68 % після одночасного прийому апалутаміду як разової дози 240 мг із гемфіброзілом (сильний інгібітор CYP2C8). Моделювання дає підстави припускати, що гемфіброзіл може збільшувати $C_{\max}$ і AUC апалутаміду в рівноважному стані на 32 % і 44 % відповідно. Щодо активних функціональних груп (сума незв'язаного апалутаміду разом із незв'язаним активним метаболітом із коригованою активністю), значення $C_{\max}$ і AUC у рівноважному стані можуть збільшуватися на 19 % і 23 % відповідно (див. Фіг. 6).

2. Сильні інгібітори CYP3A4

У дослідженні взаємодії лікарських засобів значення $C_{\max}$ апалутаміду зменшилося на 22 %, тоді як значення AUC залишилися схожим після одночасного прийому апалутаміду як разової дози 240 мг з ітраконазолом (сильний інгібітор CYP3A4). Моделювання дає підстави припускати, що кетоконазол (сильний інгібітор CYP3A4) може збільшувати $C_{\max}$ і AUC апалутаміду в рівноважному стані на 38 % і 51 % відповідно. Щодо активних функціональних груп, значення $C_{\max}$ і AUC в рівноважному стані можуть збільшуватися на 23 % і 28 % відповідно (див. Фіг. 6).

3. Індуктори CYP3A4/CYP2C8

Вплив індукторів CYP3A4 або CYP2C8 на фармакокінетику апалутаміду не був оцінений *in vivo*. Моделювання дає підстави припускати, що рифампін (сильний індуктор CYP3A4 і помірний індуктор CYP2C8) може зменшувати $C_{\max}$ і AUC апалутаміду в рівноважному стані на 25 % і 34 % відповідно. Щодо активних функціональних груп, значення $C_{\max}$ і AUC в рівноважному стані можуть зменшуватися на 15 % і 19 % відповідно (див. Фіг. 6).

4. Кислотознижуючі агенти

Апалутамід не здатний до іонізації в умовах фізіологічного значення pH, тому не очікується, що кислотознижуючі агенти (наприклад, інгібітор протонної помпи, антагоніст H₂-рецептора, антацид) впливатимуть на розчинність і біодоступність апалутаміду.

5. Лікарські засоби, які впливають на транспортери

Апалутамід і його N-десметиловий метаболіт *in vitro* являють собою субстрати P-гр, але не BCRP, OATP1B1 і OATP1B3. Оскільки апалутамід повністю абсорбується після прийому всередину, P-гр не обмежує абсорбцію апалутаміду, і тому не очікується, що інгібування або індукування P-гр впливатиме на біодоступність апалутаміду.

Вплив апалутаміду на інші медичні препарати

Вплив апалутаміду на фармакокінетику інших лікарських засобів підсумовується на Фіг. 7.

1. Основні субстрати ізоформ CYP

Дослідження *in vitro* показали, що апалутамід і N-десметилапалутамід являють собою помірні або сильні індуктори CYP3A4 і CYP2B6, помірні інгібітори CYP2B6 і CYP2C8 та слабкі інгібітори CYP2C9, CYP2C19 і CYP3A4. Апалутамід і N-десметилапалутамід не впливають на CYP1A2 і CYP2D6 у терапевтично відповідних концентраціях. У дослідженні взаємодії лікарських засобів із використанням «коктейльного» підходу одночасний прийом апалутаміду з разовими пероральними дозами чутливих субстратів CYP призводив до 92 % зменшення AUC мідазоламу (субстрат CYP3A4), 85 % зменшення AUC омепразолу (субстрат CYP2C19) і 46 % зменшення AUC S-варфарину (субстрат CYP2C9). Апалутамід не спричиняв клінічно значущих змін експозиції субстрату CYP2C8 (див. Фіг. 7).

2. Субстрати P-гр, BCRP і OATP1B1

Було клінічно доказано, що апалутамід являє собою слабкий індуктор P-гр і BCRP/OATP1B1. Дослідження взаємодії лікарських засобів із використанням «коктейльного» підходу показало, що одночасний прийом апалутаміду з разовими пероральними дозами чутливих субстратів транспортера призводив до 30 % зменшення AUC фексофенадину (субстрат P-гр) і 41 % зменшення AUC розувастатину (субстрат BCRP/OATP1B1), але не впливав на $C_{\max}$ (див. Фіг. 7).

3. Субстрати УДФ-глюкуронозилтрансферази (УГТ)

Індукування CYP3A4 апалутамідом дає підстави припускати, що УДФ-глюкуронозилтрансферазу (УГТ) також можна індукувати за допомогою активації ядерного прегнан-Х-рецептора (PXR). Одночасне введення апалутаміду з медичними препаратами, які являють собою субстрати УГТ, може призводити до зниженої експозиції цих медичних препаратів.

4. Субстрати OCT2, OAT1, OAT3 і MATE

З огляду на дані *in vitro* не можна виключити інгібування транспортера 2 органічних катіонів (OCT2), транспортера 3 органічних аніонів (OAT3) і білків екструзії лікарських засобів і токсинів (MATE) апалутамідом і його N-десметиловим метаболітом. Інгібування *in vitro* транспортера 1 органічних аніонів (OAT1) не спостерігалось. Моделювання дає підстави припускати, що апалутамід не спричиняє клінічно значущих змін експозиції метформіну (субстрат OCT2/MATE) і бензилпеніциліну (субстрат OAT3) (див. Фіг. 7).

Приклад 5. Неклінічна токсикологія

Канцерогенез, мутагенез і зниження фертильності

Довгострокові дослідження на тваринах для оцінки канцерогенного потенціалу апалутаміду не проводились. Апалутамід не індукував мутації в тесті на зворотну мутацію бактерій (тест Еймса) і не був генотоксичним у жодному з: аналізу хромосомних аберацій *in vitro*, мікроядерного тесту на щурах *in vivo* або аналізу способом ДНК-комет на щурах *in vivo*.

З огляду на результати токсологічних досліджень при введенні повторних доз, які узгоджувалися з фармакологічною дією апалутаміду, схоже, що лікування апалутамідом шкодить фертильності чоловіків. У дослідженнях токсичності при введенні повторних доз самцям щурів (до 26 тижнів) і собак (до 39 тижнів) спостерігались атрофія, аспермія/гіпоспермія, дистрофія та/або гіперплазія або гіпертрофія репродуктивної системи при ≥ 25 мг/кг/добу в щурів (1,4 експозиції в людей відповідно до AUC) і $\geq 2,5$ мг/кг/добу в собак (0,9 експозиції в людей відповідно до AUC).

У дослідженні фертильності самців щурів зниження концентрації та рухливості сперматозоїдів, коефіцієнтів злягання та фертильності (після спаровування із самицями, які не проходили лікування), а також зменшення маси вторинних статевих залоз і придатка яєчка спостерігалися через 4 тижні дозування ≥ 25 мг/кг/добу (приблизно дорівнює експозиції в людей відповідно до AUC). Вплив на самців щурів виявився оборотним через 8 тижнів з останнього введення апалутаміду.

Приклад 6. Препарат апалутаміду

Апалутамід/відповідне плацебо спочатку ввели до складу безводного розчину на основі ліпідів, яким заповнили продовгуваті м'які желатинові капсули розміру 18 у дозі 30 мг (м'які желатинові капсули ARN-509, 30 мг) прозорого чи опалесцентного світло-жовтого або жовтого кольору. Одна м'яка желатинова капсула апалутаміду/відповідного плацебо 30 мг містила наступні допоміжні речовини: вітамін E d- α -токоферилполіетиленгліколю сукцинат 1000 НФ (вітамін E TPGS), поліетиленгліколь 400 НФ/ЄФ (PEG 400), гліцерину монокаприлокапрат ЄФ (Carmul MCM), каприлокапроїлмакрогліцериди НФ/ЄФ (Accopon MC8-2), желатин НФ/ЄФ (195 Acid Bloom), суміш сорбітолу/гліцерину в співвідношенні 50 : 50 ФСША/ЄФ, очищена вода ФСША/ЄФ, тригліцериди з середньооланцюговими жирними кислотами НФ/ЄФ (фракціонована кокосова олія) і лецитин невідбілений НФ (Capsulec gel 60). Желатин 195 Acid Bloom НФ/ЄФ був отриманий з великої рогатої худоби та сертифікований відповідно до галузевої інструкції FDA: The Sourcing and Processing of Gelatin to Reduce the Potential Risk Posed by Bovine Spongiform Encephalopathy (BSE) in FDA-regulated Products for Human Use (September 1997). Капсула плацебо відповідала капсулі активного досліджуваного препарату за розміром, кольором і формою для проведення дослідження в сліпому режимі.

М'які желатинові капсули апалутаміду/плацебо замінили таблетками (комерційний препарат) у зв'язку з проблемами зі стабільністю капсули та великим навантаженням на суб'єктів щодо споживання капсул (8 капсул порівняно з 4 таблетками). Новозалучені до дослідження суб'єкти приймали таблетки тільки тому, що інші суб'єкти під час запровадження цієї зміни були переведені з капсул на таблетки. Таблетка апалутаміду містила 60 мг апалутаміду й наступні допоміжні речовини: гідроксипропілметилцелюлози ацетат-сукцинат (HPMC-AS), колоїдний безводний оксид кремнію, кроскармелози натрієву сіль, мікрокристалічну целюлозу, силіконізовану мікрокристалічну целюлозу та магнію стеарат. Наявний у продажу порошок для покриття OPADRY використовували для плівкової оболонки, яка містила полівініловий спирт (частково гідролізований), діоксид титану, поліетиленгліколь, тальк і барвники оксид заліза жовтий і оксид заліза чорний (E172). Таблетки виробляли та надавали під відповідальність спонсора. Таблетка плацебо відповідала таблетці активного досліджуваного препарату за розміром, кольором і формою для проведення дослідження в сліпому режимі.

Приклад 7. Остаточна інформація про лікарський препарат, схвалена FDA
Управління FDA 14 лютого 2018 р. схвалило наступну інформацію про лікарський препарат ERLEADA™ (апалутамід), який є зареєстрованим референтним лікарським засобом і референтним препаратом для апалутаміду.

5 **ОГЛЯД ІНФОРМАЦІЇ ПРО ПРИЗНАЧЕННЯ**

Цей огляд не включає всю інформацію, необхідну для безпечного й ефективного застосування ERLEADA. Дивіться повну інформацію про призначення ERLEADA.

Таблетки ERLEADA™ (апалутамід) для перорального застосування

Перше схвалення в США - 2018 р.

10 **ПОКАЗАННЯ ДО ЗАСТОСУВАННЯ**

ERLEADA є інгібітором андрогенних рецепторів, показаним для лікування пацієнтів із метастатичним резистентним до кастрації раком передміхурової залози. (1)

СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ

ERLEADA 240 мг (чотири таблетки по 60 мг) приймають всередину один раз на добу.

15 Ковтайте таблетки цілими. ERLEADA можна приймати з їжею або без неї. (2.1)

Пацієнти повинні також одночасно приймати аналог гонадотропін-рилізінг гормону (GnRH) або пройти білатеральну орхіектомію. (2.1)

ЛІКАРСЬКІ ФОРМИ Й ДОЗУВАННЯ

Таблетки: 60 мг (3)

20 **ПРОТИПОКАЗАННЯ**

Вагітність (4, 8.1)

ОСОБЛИВІ ЗАСТЕРЕЖЕННЯ ТА ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ

- Падіння й переломи відбувались у 16 % і 12 % пацієнтів, приймаючих ERLEADA, відповідно. Оцініть ризик падіння й перелому в пацієнтів і лікуйте пацієнтів агентами, спрямованими на зміцнення кісток, відповідно до схвалених інструкцій. (5.1)

25 - Судомний напад відбувся в 0,2 % пацієнтів, приймаючих ERLEADA. Припиніть застосування ERLEADA пацієнтами, у яких був судомний напад під час лікування. (5.2)

НЕБАЖАНІ РЕАКЦІЇ

30 Найчастішими небажаними реакціями ($\geq 10\%$) є втома, гіпертензія, висип, діарея, нудота, зменшення маси, артралгія, падіння, приплив, зменшення апетиту, перелом і периферичний набряк. (6.1)

Щоб повідомити про ПІДОЗРЮВАНІ НЕБАЖАНІ РЕАКЦІЇ, зв'яжіться з Janssen Products, LP за номером 1-800-526-7736 (1-800-JANSSEN) або з FDA за номером 1-800-FDA-1088 або за адресою www.fda.gov/medwatch.

35 **ВЗАЄМОДІЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ**

- Одночасне застосування з медичними препаратами, які є чутливими субстратами CYP3A4, CYP2C19, CYP2C9, UGT, P-gp, BCRP або OATP1B1, може призводити до того, що ці медичні препарати втраять свою дію. (7.2)

ЗАСТОСУВАННЯ В ОКРЕМИХ ПОПУЛЯЦІЯХ

40 - Жінки й чоловіки з репродуктивним потенціалом: Чоловікам із партнерами жіночої статі з репродуктивним потенціалом рекомендується використовувати ефективні засоби контрацепції. (8.3)

Дивіться ІНФОРМАЦІЮ ДЛЯ КОНСУЛЬТУВАННЯ ПАЦІЄНТА в п. 17 та інформацію про лікарський засіб, схвалену FDA.

45 Переглянуто: 02.2018

ПОВНА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ПРИЗНАЧЕННЯ: ВМІСТ* 1 - ПОКАЗАННЯ ДО ЗАСТОСУВАННЯ 2 - СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ 2.1 - Рекомендовані дози 2.2 - Зміна дози 3 - ЛІКАРСЬКІ ФОРМИ Й ДОЗУВАННЯ 4 - ПРОТИПОКАЗАННЯ 5 - ОСОБЛИВІ ЗАСТЕРЕЖЕННЯ ТА ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ 5.1 - Падіння й переломи 5.2 - Судомний напад 6 - НЕБАЖАНІ РЕАКЦІЇ 6.1 - Клінічні дослідження 7 - ВЗАЄМОДІЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ 7.1 - Вплив інших лікарських засобів на ERLEADA	12 - КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ 12.1 - Механізм дії 12.2 - Фармакодинаміка 12.3 - Фармакокінетика 13 - НЕКЛІНІЧНА ТОКСИКОЛОГІЯ 13.1 - Канцерогенез, мутагенез, зниження фертильності 14 - КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ 16 - ФОРМА ВИПУСКУ/ЗБЕРІГАННЯ ТА ПОВОДЖЕННЯ 17 - ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ КОНСУЛЬТУВАННЯ ПАЦІЄНТА
--	---

7.2 - Вплив ERLEADA на інші лікарські засоби 8 - ЗАСТОСУВАННЯ В ОКРЕМИХ ПОПУЛЯЦІЯХ 8.1 - Вагітність 8.2 - Лактація 8.3 - Жінки й чоловіки з репродуктивним потенціалом 8.4 - Діти 8.5 - Похилий вік 10 - ПЕРЕДОЗУВАННЯ 11 - ОПИС	
---	--

*Розділи або підрозділи, пропущені в повній інформації про призначення, не вказані.

ПОВНА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ПРИЗНАЧЕННЯ

1 ПОКАЗАННЯ ДО ЗАСТОСУВАННЯ

5 Препарат ERLEADA показаний для лікування пацієнтів із метастатичним резистентним до кастрації раком передміхурової залози (NM-CRPC).

2 СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ

2.1 Рекомендовані дози

10 Рекомендованою дозою ERLEADA є 240 мг (чотири таблетки по 60 мг), що приймають всередину раз на добу. Ковтайте таблетки цілими. ERLEADA можна приймати з їжею або без неї.

Пацієнти повинні також одночасно приймати аналог гонадотропін-рилізінг гормону (GnRH) або пройти білатеральну орхіектомію.

2.2 Зміна дози

15 Якщо в пацієнта розвивається токсичність 3-го ступеня або вище чи нестерпне побічне явище, призупиніть дозування до полегшення симптомів до 1-го ступеня або нижче чи до початкового ступеня, потім відновіть прийом у тій самій дозі або зменшеній дозі (180 мг або 120 мг), якщо це відповідає показанням.

3 ЛІКАРСЬКІ ФОРМИ Й ДОЗУВАННЯ

20 Таблетки (60 мг): блідо-жовтуваті або сірувато-зелені продовгуваті таблетки, які покриті оболонкою, з тисненням «AR 60» з одного боку.

4 ПРОТИПОКАЗАННЯ

Вагітність

25 ERLEADA може спричинити шкідливий вплив на плід і потенційну втрату вагітності (дивіться розд. «Застосування в окремих популяціях» (8.1)).

5 ОСОБЛИВІ ЗАСТЕРЕЖЕННЯ ТА ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ

5.1 Падіння й переломи

30 У пацієнтів, які отримували ERLEADA, відбувалися падіння й переломи. Оцініть ризик падінь і переломів у пацієнтів. Здійснюйте перевірку й ведення пацієнтів із ризиком переломів відповідно до схвалених протоколів лікування та розгляньте можливість застосування агентів, спрямованих на зміцнення кісток.

35 У рандомізованому дослідженні (SPARTAN) падіння відбувались у 16 % пацієнтів, яких лікували ERLEADA, порівняно з 9 % пацієнтів, яких лікували плацебо. Падіння не були пов'язані з втратою свідомості або судомним нападом. Переломи відбувались у 12 % пацієнтів, яких лікували ERLEADA, і в 7 % пацієнтів, яких лікували плацебо. Переломи 3-4-го ступеня відбувались у 3 % пацієнтів, яких лікували ERLEADA, і в 1 % пацієнтів, яких лікували плацебо. Медіанний час до появи перелому становив 314 днів (діапазон: 20-953 днів) у пацієнтів, яких лікували ERLEADA. У дослідженні SPARTAN регулярна оцінка щільності кісток і лікування остеопорозу агентами, спрямованими на зміцнення кісток, не проводились.

5.2 Судомний напад

40 У пацієнтів, які отримували ERLEADA, відбувався судомний напад. Припиніть застосування ERLEADA пацієнтами, у яких був судомний напад під час лікування. Невідомо, чи протиепілептичні медичні препарати запобігатимуть судомним нападам при застосуванні ERLEADA. Повідомте пацієнтів про ризик судомних нападів під час застосування ERLEADA й участі в будь-якій діяльності, де раптова втрата свідомості може зашкодити їм самим або іншим людям.

45 У рандомізованому дослідженні (SPARTAN) у двох пацієнтів (0,2 %), яких лікували ERLEADA, був судомний напад. Судомний напад відбувався через 354–475 днів після початку застосування ERLEADA. У пацієнтів, яких лікували плацебо, судомні напади не відбувались. Пацієнти із судомним нападом в анамнезі, факторами, провокуючими судомний напад, або

пацієнти, які приймали лікарські засоби, що, як відомо, зменшують поріг судомного нападу або індукують його, були виключені. Немає клінічного досвіду повторного застосування ERLEADA пацієнтами, у яких відбувся судомний напад.

6 НЕБАЖАНІ РЕАКЦІЇ

Наступні небажані реакції детальніше обговорюються в інших розділах інформації про лікарський засіб:

- Падіння й переломи (дивіться розд. «Особливі застереження та запобіжні заходи» (5.1)).
- Судомний напад (дивіться розд. «Особливі застереження та запобіжні заходи» (5.2)).

6.1 Клінічні дослідження

Оскільки клінічні дослідження проводять у дуже різних умовах, частоту небажаних реакцій, які спостерігають під час клінічних досліджень лікарського засобу, не можна прямо порівнювати з частотою небажаних реакцій під час клінічних досліджень іншого лікарського засобу, і вона може не відображати частоту небажаних реакцій, які спостерігають на практиці.

У SPARTAN, рандомізоване (2 : 1), подвійне сліпе, плацебо-контрольоване, багатоцентрове клінічне дослідження, включали пацієнтів, у яких був метастатичний резистентний до кастрації рак передміхурової залози (NM-CRPC). У цьому дослідженні пацієнти приймали або ERLEADA в дозі 240 мг на добу, або плацебо. Усі пацієнти в дослідженні SPARTAN одночасно приймали аналог гонадотропін-рилізінг гормону (GnRH) або пройшли білатеральну орхіектомію. Медіанна тривалість експозиції становила 16,9 місяця (діапазон: 0,1–42 місяці) у пацієнтів, які приймали ERLEADA, і 11,2 місяця (діапазон: 0,1–37 місяців) у пацієнтів, які приймали плацебо.

Загалом 8 пацієнтів (1 %), яких лікували ERLEADA, померли від небажаних реакцій. Причинами смерті були інфекція (n=4), інфаркт міокарду (n=3) і внутрішньомозковий крововилив (n=1). Один пацієнт (0,3 %), якого лікували плацебо, помер від небажаної реакції зупинки серця (n=1). Застосування ERLEADA було припинено внаслідок небажаних реакцій у 11 % пацієнтів, найчастіше внаслідок висипу (3 %). Небажані реакції, які призводили до припинення прийому дози або зменшення дози ERLEADA, спостерігались у 33 % пацієнтів; найчастішими (>1 %) були висип, діарея, втома, нудота, блювання, гіпертензія та гематурія. Серйозні небажані реакції спостерігались у 25 % пацієнтів, яких лікували ERLEADA, і 23 % пацієнтів, які отримували плацебо. Найчастішими серйозними небажаними реакціями (>2 %) були перелом (3 %) у групі ERLEADA та затримка сечовиділення (4 %) у групі плацебо.

У таблиці 1 показані небажані реакції, які спостерігались у ≥ 10 % групи ERLEADA під час дослідження SPARTAN та які відбувалися з абсолютним збільшенням частоти ≥ 2 % у порівнянні з групою плацебо. У таблиці 2 показані відхилення лабораторних показників від норми, які спостерігались у ≥ 15 % пацієнтів, і частіше (>5 %) у групі ERLEADA порівняно з групою плацебо.

Таблиця 2

Небажані реакції в дослідженні SPARTAN

Клас системи/органа Небажана реакція	ERLEADA N=803		Плацебо N=398	
	Усі ступені %	Ступінь 3–4 %	Усі ступені %	Ступінь 3–4 %
Загальні порушення й стани за місцем введення препарату				
Втома ^{1,4}	39	1	28	0,3
Порушення з боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини				
Артралгія ⁴	16	0	8	0
Порушення з боку шкіри й підшкірних тканин				
Висип ²	24	5	6	0,3
Порушення з боку обміну речовин і засвоєння їжі				
Зменшення апетиту ⁵	12	0,1	9	0
Периферичний набряк ⁶	11	0	9	0
Травми, отруєння й ускладнення, спричинені процедурами				
Падіння ⁴	16	2	9	0,8
Перелом ³	12	3	7	0,8
Дослідження				
Зменшення маси тіла ⁴	16	1	6	0,3
Порушення з боку судин				
Гіпертензія	25	14	20	12
Приплив	14	0	9	0

Таблиця 2 (продовження)

Клас системи/органа Небажана реакція	ERLEADA N=803		Плацебо N=398	
	Усі ступені %	Ступінь 3–4 %	Усі ступені %	Ступінь 3–4 %
Порушення з боку шлунково-кишкового тракту				
Діарея	20	1	15	0,5
Нудота	18	0	16	0

¹ - Включає втому та астенію

² - Включає висип; висип макуло-папульозний; висип генералізований; кропив'янку; свербіж, обумовлений наявністю висипу; висип макулярний; кон'юнктивіт; мультиформну еритему; висип папульозний; відшаровування шкіри; висип генітальний; висип еритематозний; стоматит; дерматит медикаментозний; виразковий стоматит; висип гнійничковий; пухир; папулу; пемфігоїд; ерозію шкіри та висип везикулярний

³ - Включає перелом ребер, перелом поперекового хребця, компресійний перелом хребта, перелом хребта, перелом стопи, перелом стегна, перелом плеча, перелом грудного хребця, перелом верхньої кінцівки, перелом крижів, перелом руки, перелом лобкової кістки, перелом вертлюжної западини, перелом гомілковостопного суглоба, компресійний перелом, перелом реберного хряща, перелом лицевих кісток, перелом нижньої кінцівки, остеопоротичний перелом, перелом зап'ястя, відривний перелом, перелом малої гомілкової кістки, перелом куприка, перелом кісток таза, перелом променевої кістки, перелом грудини, стресовий перелом, травматичний перелом, перелом шийного хребця, перелом шийки стегна та перелом великої гомілкової кістки

⁴ - Визначень 4-го ступеня для цих реакцій немає

⁵ - Включає порушення апетиту, зниження апетиту, почуття швидкого насичення та гіпофагію

⁶ - Включає периферичний набряк, генералізований набряк, набряк, набряк статевих органів, набряк статевого члена, периферичне набухання, набряк мошонки, лімфатичний набряк, набухання та локалізований набряк

5 Додаткові клінічно значущі небажані реакції, що спостерігали в 2 % або більше пацієнтів, яких лікували ERLEADA, включали гіпотиреоз (8,1 % проти 2 % групи плацебо), свербіж (6,2 % проти 2 % групи плацебо), ішемічну хворобу серця (3,7 % проти 2 % групи плацебо) і серцеву недостатність (2,2 % проти 1 % групи плацебо).

Таблиця 2

Відхилення лабораторних показників від норми в ≥ 15 % пацієнтів, яких лікували ERLEADA, а також відхилення, що спостерігалися з більшою частотністю, ніж у групі плацебо (різниця між групами > 5 % відхилень усіх ступенів), у дослідженні SPARTAN

Відхилення лабораторних показників від норми	ERLEADA N=803		Плацебо N=398	
	Усі ступені %	Ступінь 3–4 %	Усі ступені %	Ступінь 3–4 %
Гематологія				
Анемія	70	0,4	64	0,5
Лейкопенія	47	0,3	29	0
Лімфопенія	41	2	21	2
Біохімічний показник				
Гіперхолестеринемія ¹	76	0,1	46	0
Гіперглікемія ¹	70	2	59	1
Гіпертригліцеридемія ¹	67	2	49	0,8
Гіперкаліємія	32	2	22	0,5

¹ - Не враховує випадки голодування

Висип

10 У дослідженні SPARTAN висип, пов'язаний з ERLEADA, найчастіше описували як макульозний або макулопапульозний. Про небажані реакції висипу повідомлялось у 24 % пацієнтів, яких лікували ERLEADA, проти 6 % пацієнтів, яких лікували плацебо. Про висипи 3-го ступеня (визначається як висип, покриваючий > 30 % площі поверхні тіла [BSA])

повідомлялось у тих, хто проходив лікування ERLEADA (5 %), порівняно з групою плацебо (0,3 %).

Поява висипу відбувалася через медіанний період 82 дні лікування ERLEADA. Висип зникав у 81 % пацієнтів через медіанний період 60 днів (діапазон: 2–709 днів) з появи висипу. Чотири (4 %) пацієнти, яких лікували ERLEADA, приймали системні кортикостероїди для лікування висипу. Висип повторювався в приблизно половини пацієнтів, яким знову вводили ERLEADA.

Гіпотиреоз

За оцінками рівня тиреотропного гормону (ТТГ), які проводилися кожні 4 місяці, повідомлялося про випадки гіпотиреозу в 8 % пацієнтів, яких лікували ERLEADA, і в 2 % пацієнтів, яких лікували плацебо. Підвищений рівень ТТГ спостерігався в 25 % пацієнтів, яких лікували ERLEADA, і в 7 % пацієнтів, яких лікували плацебо. Медіанним періодом появи був 113-й день. Небажаних реакцій 3-го або 4-го ступеня не було. Замісна терапія тиреоїдними гормонами була розпочата в 7 % пацієнтів, яких лікували ERLEADA. Якщо клінічно показано, необхідно розпочати замісну терапію тиреоїдними гормонами або індивідуально підбирати дози (дивіться розд. «Взаємодія лікарських засобів» (7.2)).

7 ВЗАЄМОДІЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

7.1 Вплив інших лікарських засобів на ERLEADA

Сильні інгібітори CYP2C8 або CYP3A4

Підраховано, що одночасне введення сильного інгібітору CYP2C8 або CYP3A4 збільшить стійкий вплив активних функціональних груп (сума незв'язаного апалутаміду разом з N-десметилапалутамідом із коригованою дією). Однак не потрібно коригувати початкову дозу, зменшуйте дозу ERLEADA з урахуванням переносимості (дивіться розд. «Спосіб застосування та дози» (2.2)). Не очікується, що слабкі або помірні інгібітори CYP2C8 або CYP3A4 впливатимуть на експозицію апалутаміду.

7.2 Вплив ERLEADA на інші лікарські засоби

Субстрати CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 і УГТ

ERLEADA є сильним індуктором CYP3A4 і CYP2C19 і слабким індуктором CYP2C9 у людей. Одночасне застосування ERLEADA з медичними препаратами, які спочатку метаболізуються CYP3A4, CYP2C19 або CYP2C9, може призводити до зниженої експозиції цих медичних препаратів. За можливості рекомендована заміна цих медичних препаратів або, якщо медичний препарат продовжують застосовувати, оцініть втрату його дії. Одночасне введення ERLEADA з медичними препаратами, які є субстратами УДФ-глюкуронозилтрансферази (УГТ), може призводити до зменшеної експозиції. Застосовуйте обережно, якщо субстрати УГТ необхідно приймати одночасно з ERLEADA, і оцініть втрату їхньої дії (дивіться розд. «Клінічна фармакологія» (12.3)).

Субстрати P-гр, BCRP або OATP1B1

Було клінічно показано, що апалутамід є слабким індуктором P-глікопротеїну (P-гр), білка резистентності до раку молочної залози (BCRP) і поліпептиду 1B1, транспортуючого органічні аніони (OATP1B1). У рівноважному стані апалутамід знижував експозицію фексофенадину (субстрат P-гр) і розувастатину (субстрат BCRP/OATP1B1) у плазмі крові. Одночасне застосування ERLEADA з медичними препаратами, які є субстратами P-гр, BCRP або OATP1B1, може призводити до зниженої експозиції цих медичних препаратів. Застосовуйте обережно, якщо субстрати P-гр, BCRP або OATP1B1 необхідно приймати одночасно з ERLEADA, і оцініть втрату дії, якщо медичний препарат продовжують застосовувати (дивіться розд. «Клінічна фармакологія» (12.3)).

8 ЗАСТОСУВАННЯ В ОКРЕМИХ ПОПУЛЯЦІЯХ

8.1 Вагітність

Короткий огляд ризиків

Лікарський препарат ERLEADA протипоказаний для застосування у вагітних жінок, оскільки цей лікарський препарат може спричинити шкідливий вплив на плід і потенційну втрату вагітності. Лікарський засіб ERLEADA не показаний для застосування в жінок, тому токсикологічні дослідження ембріофетального розвитку на тваринах з апалутамідом не проводились. Немає даних щодо застосування ERLEADA у вагітних жінок. З огляду на механізм дії препарат ERLEADA може спричинити шкідливий вплив на плід, якщо його приймають під час вагітності.

8.2 Лактація

Короткий огляд ризиків

Лікарський засіб ERLEADA не показаний для застосування в жінок. Немає даних щодо присутності апалутаміду або його метаболітів у грудному молоці, впливу на грудну дитину або впливу на виділення молока.

8.3 Жінки й чоловіки з репродуктивним потенціалом

5 Контрацепція Чоловіки

З огляду на механізм дії та результати дослідження репродуктивної функції тварин порадьте пацієнтам чоловічої статі, які мають партнерів жіночої статі з репродуктивним потенціалом, використовувати ефективні способи контрацепції під час лікування та протягом 3 місяців після прийому останньої дози ERLEADA (дивіться розд. «Застосування в окремих популяціях» (8.1)).

10 Безплідність Чоловіки

З огляду на дослідження на тваринах ERLEADA може зашкодити репродуктивній функції чоловіків із репродуктивним потенціалом (дивіться розд. «Неклінічна токсикологія» (13.1)).

8.4 Діти

Безпечність й ефективність ERLEADA в дітей не були встановлені.

8.5 Похилий вік

Серед 803 пацієнтів, які отримували ERLEADA в дослідженні SPARTAN, 87 % пацієнтів мали 65 років і більше, а 49 % мали 75 років і більше. Небажані реакції 3–4-го ступеня відбувались у 46 % (323/697) пацієнтів віком 65 років або старше й у 51 % (197/391) пацієнтів віком 75 років або старше, яких лікували ERLEADA, порівняно з 35 % (124/355) пацієнтами віком 65 років або старше та 37 % (70/187) пацієнтами віком 75 років або старше, яких лікували плацебо. Між цими пацієнтами та молодшими пацієнтами не спостерігалось загальних відмінностей в ефективності.

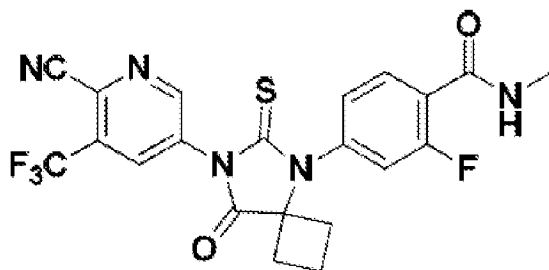
25 10 ПЕРЕДОЗУВАННЯ

Немає відомого специфічного антидота при передозуванні апалутаміду. У разі передозування припиніть застосування ERLEADA, вживайте загальних підтримуючих заходів, поки клінічна токсичність не зменшиться або не зникне.

30 11 ОПИС

Апалутамід, активний інгредієнт ERLEADA, являє собою інгібітор андрогенних рецепторів. Хімічною назвою є 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фтор-N-метилбензамід. Апалутамід є білим або світло-жовтим порошком. Апалутамід є практично нерозчинним у водному середовищі з широким діапазоном значень pH.

Молекулярна маса становить 477,44; і молекулярна формула являє собою $C_{21}H_{15}F_4N_5O_2S$. Структурна формула:



ERLEADA (апалутамід) постачається як таблетки, які покриті оболонкою та містять 60 мг апалутаміду, для прийому всередину. Допоміжними речовинами ядра таблетки є: безводний колоїдний оксид кремнію, кроскармелози натрієва сіль, гідроксипропілметилцелюлози ацетат-сукцинат, магнію стеарат, мікрокристалічна целюлоза та силікатизована мікрокристалічна целюлоза.

Таблетки покриті наявною в продажі плівковою оболонкою, яка містить наступні допоміжні речовини: оксид заліза чорний, оксид заліза жовтий, поліетиленгліколь, полівініловий спирт, тальк і діоксид титану.

45 12 КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ

12.1 Механізм дії

Апалутамід являє собою інгібітор андрогенних рецепторів (AR), який зв'язується безпосередньо з ліганд-зв'язуючим доменом AR. Апалутамід інгібує ядерну транслокацію AR, інгібує ДНК-зв'язування та перешкоджає AR-опосередкованій транскрипції. Основний метаболіт, N-десметилапалутамід, є менш потужним інгібітором AR і виявив одну третю дії

апалутаміду під час аналізу транскрипції гена-репортера. Застосування апалутаміду спричиняло зменшену проліферацію клітин пухлини та збільшений апоптоз, що призводило до зменшеного об'єму пухлини в ксенотрансплантатних моделях раку передміхурової залози в мишей.

5 12.2 Фармакодинаміка

Серцева електрофізіологія

Вплив 240 мг апалутаміду один раз на добу на скоригований інтервал QT оцінювався у відкритому, неконтрольованому, багатоцентровому, непорівняльному дослідженні QT у 45 пацієнтів із CRPC. Максимальна середня зміна QTcF (інтервал QT, скоригований за формулою Фредеріка) порівняно з вихідним рівнем становила 12,4 мс (верхня межа 2-бічного 90 % ДІ: 16,0 мс). Аналіз експозиції-інтервалу QT свідчив про залежне від концентрації збільшення QTcF від апалутаміду та його активного метаболіту.

12.3 Фармакокінетика

Якщо не зазначено інакше, фармакокінетичні параметри апалутаміду представлені як середнє значення (стандартне відхилення (СВ)). C_{max} і площа під кривою «концентрація-час» (AUC) апалутаміду пропорційно збільшувалися після повторного дозування раз на добу 30–480 мг (0,125–2 рекомендовані дози). Після введення рекомендованої дози рівноважний стан апалутаміду досягався через 4 тижні, і середній коефіцієнт накопичення був приблизно в 5 разів більший. Значення C_{max} апалутаміду становило 6,0 мкг/мл (1,7), а значення AUC становило 100 мкг·год/мл (32) у рівноважному стані. Добові коливання концентрації апалутаміду в плазмі були доволі низькими із середнім відношенням «пик-западина» 1,63. При повторному дозуванні препарату спостерігалось збільшення явного кліренсу (CL/F), ймовірно, завдяки індукції від власного метаболізму апалутаміду. Автоіндуктивний ефект досягав імовірно свого максимуму при рекомендованій дозі, тому що експозиція апалутаміду в діапазоні доз 30–480 мг пропорційна дозі.

Після прийому рекомендованої дози значення C_{max} основного активного метаболіту N-десметилапалутаміду становило 5,9 мкг/мл (1,0), а значення AUC становило 124 мкг·год/мл (23) у рівноважному стані. N-десметилапалутамід характеризувався пласким профілем концентрації-часу в рівноважному стані із середнім співвідношенням остаточної дії до пікової 1,27. Середнє співвідношення AUC метаболіту/вихідного лікарського засобу для N-десметилапалутаміду після введення повторних доз становило 1,3. Виходячи з його системної дії, відносної активності й фармакокінетичних властивостей, можна зробити висновок про те, що N-десметилапалутамід, ймовірно, сприяв клінічній активності апалутаміду.

Абсорбція

35 Середня абсолютна пероральна біодоступність становила приблизно 100 %. Медіанний час до досягнення пікової концентрації в плазмі (t_{max}) становив 2 години (діапазон: від 1 до 5 годин).

Вплив їжі

40 Застосування апалутаміду в здорових суб'єктів натщесерце та з їжею з високим вмістом жирів (приблизно 500–600 калорій у жирах, 250 калорій у вуглеводах і 150 калорій у білках) не призводило до клінічно значущих змін C_{max} і AUC. Медіанний період до t_{max} подовжувався приблизно на 2 години в разі споживання їжі.

Розподіл

Середній уявний об'єм розподілу апалутаміду в рівноважному стані становив приблизно 276 л.

45 Апалутамід зв'язувався з білками плазми на 96 %, а N-десметилапалутамід - на 95 % незалежно від концентрації.

Виведення

50 Уявний кліренс (CL/F) апалутаміду становив 1,3 л/год після разового дозування та збільшувався до 2,0 л/год у рівноважному стані після разового добового дозування, імовірно внаслідок автоіндукції CYP3A4. Середній ефективний період напіввиведення апалутаміду в пацієнтів становив приблизно 3 доби в рівноважному стані.

Метаболізм

55 Метаболізм - це основний шлях виведення апалутаміду. Апалутамід в основному метаболізується CYP2C8 і CYP3A4 до отримання активного метаболіту, N-десметилапалутаміду. Внесок CYP2C8 і CYP3A4 щодо метаболізму апалутаміду після введення разової дози оцінюється як 58 % і 13 %, але він змінюється до 40 % і 37 %, відповідно, при досягненні рівноважного стану.

Апалутамід становив 45 %, і N-десметилапалутамід становив 44 % загального значення AUC після прийому всередину разової дози радіоміченого апалутаміду 240 мг.

Видалення

Через не більше ніж 70 днів після прийому всередину разової дози радіоміченого апалутаміду 65 % дози виводилось із сечею (1,2 % дози як незмінний апалутамід та 2,7 % як N-десметилапалутамід), а 24 % виводилося з калом (1,5 % дози як незмінний апалутамід та 2 % як N-десметилапалутамід).

Окремі популяції

Клінічно значущих відмінностей у фармакокінетиці апалутаміду або N-десметилапалутаміду залежно від віку (18-94 роки), раси (негроїдна, неапонська монголоїдна, японська), ниркової недостатності легкого або помірного ступеня (оцШКФ 30-89 мл/хв/1,73 м², розрахована за рівнянням модифікації дієти при захворюванні нирок (MDRD)) чи печінкової недостатності легкого (клас А за класифікацією Чайльда-П'ю) або помірного ступеня (клас В за класифікацією Чайльда-П'ю) не спостерігалось.

Вплив ниркової недостатності тяжкого ступеня або термінальної стадії ниркової недостатності (оцШКФ ≤ 29 мл/хв/1,73 м², MDRD) або печінкової недостатності тяжкого ступеня (клас С за класифікацією Чайльда-П'ю) на фармакокінетику апалутаміду невідомий.

Взаємодія лікарських засобів

Дія інших лікарських засобів на ERLEADA

Сильні інгібітори CYP2C8

Значення $C_{\max}$ зменшувалося на 21 %, тоді як значення AUC збільшувалося на 68 % після одночасного прийому ERLEADA як разової дози 240 мг із гемфіброзілом (сильний інгібітор CYP2C8). Розраховано, що гемфіброзіл збільшуватиме $C_{\max}$ апалутаміду в рівноважному стані на 32 % і AUC - на 44 %. У випадку активних функціональних груп (сума незв'язаного апалутаміду разом із незв'язаним N-десметилапалутамідом із коригованою дією) розраховане значення $C_{\max}$ у рівноважному стані збільшувалося на 19 % і AUC - на 23 %.

Сильні інгібітори CYP3A4

Значення $C_{\max}$ апалутаміду зменшувалося на 22 %, тоді як значення AUC залишалося схожим після одночасного прийому ERLEADA як разової дози 240 мг з ітраконазолом (сильний інгібітор CYP3A4). Розраховано, що кетоконазол (сильний інгібітор CYP3A4) збільшуватиме AUC разової дози апалутаміду на 24 %, але не впливатиме на $C_{\max}$. Розраховано, що кетоконазол збільшуватиме $C_{\max}$ апалутаміду в рівноважному стані на 38 % і AUC - на 51 %. У випадку активних функціональних груп розраховане значення $C_{\max}$ у рівноважному стані збільшувалося на 23 % та AUC - на 28 %.

Індуктори CYP3A4/CYP2C8

Розраховано, що рифампін (сильний інгібітор CYP3A4 і помірний інгібітор CYP2C8) зменшуватиме $C_{\max}$ апалутаміду в рівноважному стані на 25 % і AUC - на 34 %. У випадку активних функціональних груп розраховане значення $C_{\max}$ у рівноважному стані зменшувалося на 15 % і AUC - на 19 %.

Кислотознижуючі агенти

Апалутамід не здатний до іонізації в умовах фізіологічного значення pH, тому не очікується, що кислотознижуючі агенти (наприклад, інгібітор протонної помпи, антагоніст H₂-рецептора, антацид) впливатимуть на розчинність і біодоступність апалутаміду.

Лікарські засоби, які впливають на транспортери

Апалутамід і N-десметилапалутамід *in vitro* являють собою субстрати P-гр, але не BCRP, OATP1B1 і OATP1B3. Оскільки апалутамід повністю абсорбується після прийому всередину, P-гр не обмежує абсорбцію апалутаміду, і тому не очікується, що інгібування або індукування P-гр впливатиме на біодоступність апалутаміду.

Вплив ERLEADA на інші лікарські засоби

Субстрати CYP

Дослідження *in vitro* показали, що апалутамід і N-десметилапалутамід являють собою помірні або сильні індуктори CYP3A4 і CYP2B6, помірні інгібітори CYP2B6 і CYP2C8 та слабкі інгібітори CYP2C9, CYP2C19 і CYP3A4. Апалутамід і N-десметилапалутамід не впливають на CYP1A2 і CYP2D6 у терапевтично відповідних концентраціях.

Одночасний прийом ERLEADA з разовими пероральними дозами чутливих субстратів CYP призводив до 92 % зменшення AUC мідазоламу (субстрат CYP3A4), 85 % зменшення AUC омепразолу (субстрат CYP2C19) і 46 % зменшення AUC S-варфарину (субстрат CYP2C9). Препарат ERLEADA не спричиняв клінічно значущих змін експозиції субстрату CYP2C8.

Субстрати P-гр, BCRP і OATP1B1

Одночасний прийом ERLEADA з разовими пероральними дозами субстратів транспортерів призводив до 30 % зменшення AUC фексофенадину (субстрат P-гр) і 41 % зменшення AUC розувастатину (субстрат BCRP/OATP1B1), але не впливав на $C_{\max}$.

Субстрати УГТ

Апалутамід може індукувати УГТ. Одночасне введення ERLEADA з медичними препаратами, які є субстратами УГТ може призводити до зменшеної експозиції цих медичних препаратів.

Субстрати OCT2, OAT1, OAT3 і MATE

5 Апалутамід і N-десметилапалутамід інгібують *in vitro* транспортер 2 органічних катіонів (OCT2), транспортер 3 органічних аніонів (OAT3) і білки екструзії лікарських засобів і токсинів (MATE), але не інгібують транспортер 1 органічних аніонів. Не прогнозується, що апалутамід спричинятиме клінічно значущі зміни експозиції субстрату OAT3.

13 НЕКЛІНІЧНА ТОКСИКОЛОГІЯ

10 13.1 Канцерогенез, мутагенез, зниження фертильності

Довгострокові дослідження на тваринах для оцінки канцерогенного потенціалу апалутаміду не проводились. Апалутамід не індукував мутації в тесті на зворотну мутацію бактерій (тест Еймса) і не був генотоксичним у жодному з: аналізу хромосомних аберацій *in vitro*, мікроядерного тесту кісткового мозку на щурах *in vivo* або аналізу способом ДНК-комет на щурах *in vivo*.

15 У дослідженнях токсичності при введенні повторних доз самцям щурів (до 26 тижнів) і собак (до 39 тижнів) спостерігались атрофія передміхурової залози, аспермія/гіпоспермія, тубулярна дистрофія та/або гіперплазія або гіпертрофія інтерстиціальних клітин репродуктивної системи при ≥ 25 мг/кг/добу в щурів (1,4 експозиції в людей відповідно до AUC) і $\geq 2,5$ мг/кг/добу в собак (0,9 експозиції в людей відповідно до AUC).

20 У дослідженні фертильності самців щурів зниження концентрації та рухливості сперматозоїдів, збільшення аномальної морфології сперматозоїдів, менші коефіцієнти злягання та фертильності (після спаровування із самицями, які не проходили лікування), а також зменшення маси вторинних статевих залоз і придатку яєчка спостерігалися через 4 тижні дозування ≥ 25 мг/кг/добу (0,8 експозиції в людей відповідно до AUC).

25 Зменшена кількість живих плодів внаслідок збільшеної перед- та/або пост-імплантаційної втрати спостерігалася через 4 тижні введення 150 мг/кг/добу (5,7 експозиції в людей відповідно до AUC). Вплив на самців щурів виявився оборотним через 8 тижнів з останнього введення апалутаміду.

30 14 КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження SPARTAN (NCT01946204) було багатоцентровим, подвійним сліпим, рандомізованим (2 : 1), плацебо-контрольованим клінічним дослідженням, у якому були рандомізовані (2 : 1) 1207 пацієнтів із NM-CRPC для прийому всередину ERLEADA в дозі 240 мг раз на добу (N = 806) або плацебо раз на добу (N = 401). Усі пацієнти в дослідженні SPARTAN одночасно приймали аналог гонадотропін-рилізінг гормону (GnRH) або пройшли білатеральну орхіектомію. Пацієнтів стратифікували за часом подвоєння простатоспецифічного антигену (ПСА) (PSADT), застосуванням антиостеопоротичних агентів і локорегіональним перебігом захворювання. Пацієнти повинні були мати PSADT ≤ 10 місяців і підтвердження неметастатичного захворювання за допомогою незалежної центральної оцінки в сліпому режимі (BICR). Наслідки щодо рівня ПСА не розкривалися, і вони не слугували приводом для припинення лікування. Пацієнти, рандомізовані в будь-яку групу, припиняли лікування через рентгенологічно підтверджене прогресування захворювання, також підтверджене BICR, суто локорегіональне прогресування, початок нового лікування, неприйнятну токсичність або припинення участі в дослідженні.

45 Наступні персональні дані пацієнтів і характеристики вихідного рівня захворювання були збалансовані між групами лікування. Медіанний вік суб'єктів становив 74 роки (діапазон 48–97), причому 26 % пацієнтів були віком 80 років і старші. Розподіл за расою був наступним: 66 % європеїдної, 12 % монголоїдної та 6 % негроїдної. У сімдесяти семи відсотків (77 %) пацієнтів обох груп лікування було проведено попереднє хірургічне втручання або променева терапія передміхурової залози. Більшість пацієнтів мали оцінку за Глісоном 7 або вищу (78 %). На початку дослідження в п'ятнадцяти відсотків (15 %) пацієнтів спостерігалися тазові лімфатичні вузли розміром < 2 см. Сімдесят три відсотки (73 %) пацієнтів отримували попереднє лікування антиандрогеном; 69 % пацієнтів отримували бікалутамід, а 10 % пацієнтів - флутамід. На момент включення в дослідження в усіх пацієнтів був показник загального стану 0 або 1 за шкалою Східної об'єднаної онкологічної групи США (ECOG PS).

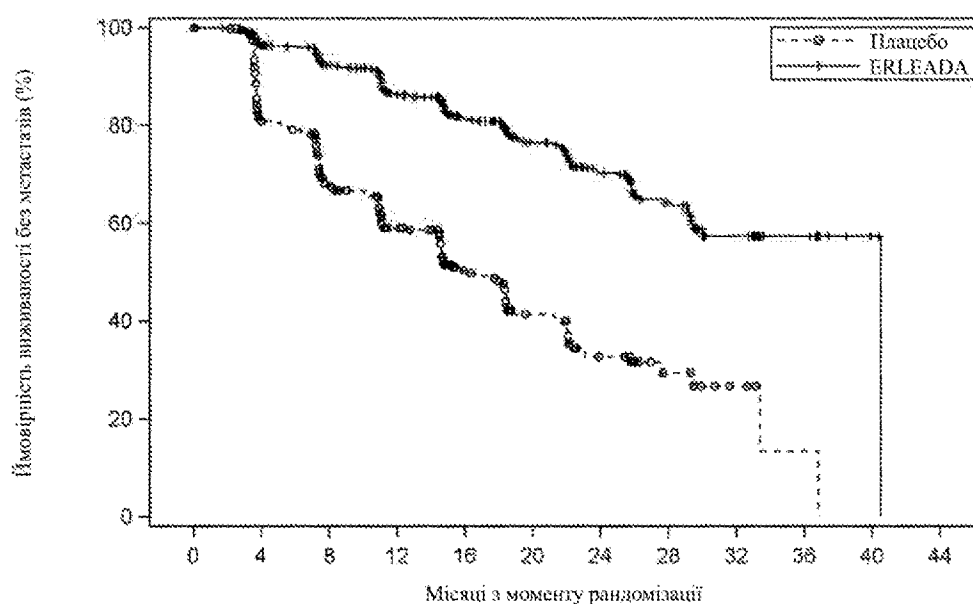
55 Серед пацієнтів, які припинили лікування в межах дослідження (N = 279 у групі плацебо й N = 314 у групі ERLEADA), більша частина (80 %) пацієнтів, яких лікували плацебо, отримувала подальшу терапію порівняно з пацієнтами, яких лікували ERLEADA (56 %). Суто локорегіональне прогресування відбувалось у 2 % усіх пацієнтів.

60 Основним критерієм ефективності результатів була виживаність без метастазів (MFS), визначена як час від рандомізації до перших ознак віддалених метастазів, підтверджених BICR,

визначених як нові ураження кісток або м'яких тканин чи збільшені лімфатичні вузли над клубовою біфуркацією або смерть із будь-якої причини, залежно від того, що відбудеться раніше. Додатковими кінцевими точками ефективності були час до появи метастазів (TTM), виживаність без прогресування захворювання (PFS), що також включає локорегіональне прогресування, час до прогресування симптомів і загальну виживаність (OS).

Статистично значуще покращення MFS було продемонстровано в пацієнтів, рандомізованих для застосування ERLEADA, порівняно з пацієнтами, рандомізованими для застосування плацебо. Узгоджені результати спостерігались у підгрупах пацієнтів, зокрема за PSADT (≤ 6 місяців або >6 місяців), підгрупі попереднього застосування антиостеопоротичного агента (так чи ні) і підгрупі локорегіонального перебігу захворювання (N0 або N1). Основний результат ефективності був підтриманий статистично значущими покращеннями TTM, PFS і часу до прогресування симптомів. На дату остаточного аналізу MFS дані про загальну виживаність (OS) були не повними (24 % потрібної кількості подій). Результати ефективності щодо MFS, TTM і PFS у дослідженні SPARTAN підсумовуються на Фіг. 1 і в таблиці 3.

Фіг. 1. Крива виживаності без метастазів (MFS) за Капланом-Мейером у дослідженні SPARTAN



Суб'єкти з підвищеним ризиком

Плацебо	401	291	220	153	91	58	34	13	6	1	0	0
ERLEADA	806	713	652	514	398	282	180	86	36	16	3	0

Таблиця 3

Результати ефективності за оцінкою BICR (SPARTAN)

Кінцева точка	Кількість подій (%)		Медіана [місяці (95 % ДІ)]		HR (95 % ДІ) р-значення (логранговий критерій) ¹
	ERLEADA (N=806)	Плацебо (N=401)	ERLEADA	Плацебо	
Виживаність без метастазів	184 (23 %)	194 (48 %)	40,51 (НО, НО)	16,20 (14,59; 18,40)	0,28 (0,23; 0,35) < 0,0001
Час до появи метастазів	175 (22 %)	191 (48 %)	40,51 (НО, НО)	16,59 (14,59; 18,46)	0,27 (0,22; 0,34) < 0,0001
Виживаність без прогресування захворювання	200 (25 %)	204 (51 %)	40,51 (НО, НО)	14,72 (14,49; 18,37)	0,29 (0,24; 0,36) < 0,0001

¹ Усі аналізи стратифікували за часом подвоєння ПСА, застосуванням антиостеопоротичних агентів і локорегіональним перебігом захворювання.

НО = Не піддається оцінці.

16 ФОРМА ВИПУСКУ/ЗБЕРІГАННЯ ТА ПОВОДЖЕННЯ

Таблетки ERLEADA (апалутамід) 60 мг, які покриті оболонкою, є блідо-жовтуватими або сірувато-зеленими продовгуватими таблетками з тисненням «AR 60» з одного боку. Таблетки ERLEADA 60 мг продаються у флаконах по 120 таблеток. Кожний флакон містить силікагелевий осушувач.

Номер NDC 59676-600-12

Зберігання та поводження

Зберігайте при температурі від 20 °C до 25 °C (від 68 °F до 77 °F); коливання температури дозволені в діапазоні від 15 °C до 30 °C (від 59 °F до 86 °F) (дивіться Фармакопею США, «Регульована кімнатна температура»).

Зберігайте в оригінальній упаковці. Не викидайте осушувач. Захищайте від світла й вологи.

17 ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ КОНСУЛЬТУВАННЯ ПАЦІЄНТА

Порекомендуйте пацієнту ознайомитися з інформацією про лікарський засіб, схваленою FDA (листок-вкладиш з інформацією для пацієнта).

Падіння й переломи

-Проінформуйте пацієнтів, що застосування ERLEADA пов'язано з підвищеною частотою падінь і переломів (дивіться розд. «Особливі застереження та запобіжні заходи» (5.1)).

Судомні напади

- Проінформуйте пацієнтів, що препарат ERLEADA був пов'язаний із підвищеним ризиком судомного нападу. Обговоріть умови, які можуть сприяти судомним нападам, і медичні препарати, які можуть знижувати поріг судомного нападу. Повідомте пацієнтів про ризик участі в будь-якій діяльності, де раптова втрата свідомості може серйозно зашкодити їм самим або іншим людям. Проінформуйте пацієнтів про необхідність відразу зв'язатися зі своїм лікарем, якщо у них судомний напад (дивіться розд. «Особливі застереження та запобіжні заходи» (5.2)).

Висип

- Проінформуйте пацієнтів, що препарат ERLEADA пов'язаний із висипами та що необхідно повідомити своєму лікарю, якщо в них з'явився висип (дивіться розд. «Небажані реакції» (6.1)).

Спосіб застосування та дози

- Проінформуйте пацієнтів, які одночасно отримують терапію аналогом гонадотропін-рилізінг гормону (GnRH), що їм необхідно продовжувати це лікування протягом курсу лікування ERLEADA.

- Проінструкуйте пацієнтів, щоб вони приймали свою дозу в один і той же час щодоби (раз на добу). ERLEADA можна приймати з їжею або без неї. Кожну таблетку слід ковтати цілою.

- Проінформуйте пацієнтів, що в разі пропущеної добової дози ERLEADA їм слід прийняти свою звичайну дозу якнайшвидше того самого дня та повернутися до звичайного графіка наступного дня. Пацієнту не слід приймати додаткові таблетки, щоб компенсувати пропущену дозу (дивіться розд. «Спосіб застосування та дози» (2.1)).

Ембріофетальна токсичність

- Проінформуйте пацієнтів, що ERLEADA може зашкодити плоду, який розвивається. Порадьте пацієнтам, які мають статеві відносини з партнерами жіночої статі з репродукційним потенціалом, використовувати ефективні способи контрацепції під час лікування та протягом 3 місяців після прийому останньої дози ERLEADA. Порадьте пацієнтам чоловічої статі використовувати презерватив, якщо вони мають статеві відносини з вагітною жінкою (дивіться розд. «Застосування в окремих популяціях» (8.1, 8.3)).

Безплідність

- Повідомте пацієнтам чоловічої статі, що ERLEADA може зашкодити фертильності, тому не слід здавати сперму під час терапії та протягом 3 місяців після прийому останньої дози ERLEADA (дивіться розд. «Застосування в окремих популяціях» (8.3)).

Виробник:

Janssen Ortho LLC

м. Гурабо, Пуерто-Ріко 00778

Виготовлено для:

Janssen Products, LP

м. Горшем, Пенсільванія 19044, США

© 2018 Janssen Pharmaceutical Companies

ЛИСТОК-ВКЛАДИШ З ІНФОРМАЦІЄЮ ДЛЯ ПАЦІЄНТА
ERLEADA™ (ер лі'да)
(апалутамід)
Таблетки

Що таке ERLEADA? ERLEADA є рецептурним препаратом, який використовується для лікування раку передміхурової залози, який не поширився на інші частини тіла та більше не реагує на терапевтичне лікування й хірургічне втручання, що знижує рівень тестостерону. Невідомо, чи ліки ERLEADA є безпечними або ефективними для дітей.
Не приймайте ERLEADA, якщо: - Ви вагітні або можете завагітніти. ERLEADA може зашкодити Вашій ненародженій дитині. - Ви жінка. ERLEADA не застосовується для жінок.
Перед прийомом ERLEADA розкажіть лікарю про свої патологічні стани, зокрема: - чи у Вас є судомні напади, травма головного мозку, інсульт або пухлини головного мозку в анамнезі - чи у Вас є вагітний партнер, або партнер, якій може завагітніти. Чоловіки, які мають статеві відносини з вагітною жінкою, повинні використовувати презерватив під час лікування ERLEADA та протягом 3 місяців після цього. Якщо Ваш сексуальний партнер може завагітніти, необхідно використовувати ефективні протизаплідні засоби (контрацепцію) під час лікування та протягом 3 місяців після нього. Поговоріть зі своїм лікарем, якщо у Вас є питання щодо запобігання вагітності. Розкажіть своєму лікарю про всі ліки, які Ви приймаєте, зокрема про ліки за рецептом і без рецепта, вітаміни та біодобавки. ERLEADA може взаємодіяти з багатьма іншими ліками. Не слід починати або припиняти прийом будь-яких ліків до того, як Ви поговорите з лікарем, який призначив ERLEADA. Дізнайтеся про ліки, які Ви приймаєте. Беріть із собою список цих ліків, щоб показати своєму лікарю та фармацевту, коли Ви отримуєте нові ліки.
Як мені слід приймати ERLEADA? - Приймайте ERLEADA саме так, як Вам говорить Ваш лікар. - Приймайте призначену Вам дозу ERLEADA 1 раз на добу в один і той же час. - Приймайте ERLEADA з їжею або без неї. - Ковтайте таблетки ERLEADA цілими. - У разі потреби Ваш лікар може змінити дозу. - Не припиняйте приймати призначену Вам дозу ERLEADA, не поговоривши спочатку про це зі своїм лікарем. - Якщо Ви пропустили дозу ERLEADA, прийміть свою звичайну дозу якнайшвидше того ж самого дня. Поверніться до свого звичайного графіка наступного дня. Вам не слід приймати додаткові таблетки, щоб компенсувати пропущену дозу. - Вам необхідно розпочати або продовжувати терапію аналогом гонадотропін-рилізінг гормону (GnRH) під час лікування ERLEADA, якщо тільки у Вас не було операції, щоб знизити кількість тестостерону у Вашому організмі (хірургічна кастрація). - Якщо ви прийняли забагато ERLEADA, зв'яжіться із своїм лікарем або зверніться до найближчого пункту невідкладної медичної допомоги. - Ваш лікар може зробити аналізи крові, щоб перевірити на наявність побічних явищ.
Які є можливі побічні явища ERLEADA? ERLEADA може спричинити серйозні побічні явища, зокрема: - Падіння й переломи. Лікування ERLEADA може спричинити ослаблення кісток і м'язів і може збільшити у Вас ризик падінь і переломів. Під час лікування ERLEADA в деяких людей ставалися падіння й переломи. Падіння не були результатом втрати свідомості (непритомність) або судомних нападів. Ваш лікар контролюватиме Ваші ризики падінь і переломів протягом лікування ERLEADA. - Судомний напад. Якщо Ви приймаєте ERLEADA, Ви можете наражатися на ризик судомного нападу. Вам слід уникати видів діяльності, де раптова втрата свідомості може серйозно зашкодити Вам самим або іншим людям. Відразу повідомте своєму лікарю, якщо Ви втратили свідомість або у Вас стався судомний напад. Ваш лікар припинить застосування ERLEADA, якщо у Вас стався судомний напад під час лікування. Найчастіші побічні явища ERLEADA включають:

- почуття сильної втоми - високий артеріальний тиск - висип - діарею - нудоту - зменшений апетит	- зниження маси тіла - біль у суглобах - падіння - приплив - ушкодження кісток (перелом) - набряклі кисті рук, щиколотки або стопи
ERLEADA може спричинити проблеми з фертильністю в чоловіків, що може вплинути на здатність зачати дітей. Поговоріть зі своїм лікарем, якщо Вас непокоїть питання фертильності. Не здавайте сперму під час лікування ERLEADA та протягом 3 місяців після прийому останньої дози ERLEADA. Повідомте своєму лікарю, якщо у Вас є будь-яке побічне явище, яке турбує Вас або не проходить. Це не всі можливі побічні явища ERLEADA. Зверніться до свого лікаря по консультацію щодо побічних явищ. Ви можете повідомити FDA про побічні явища за номером 1-800-FDA-1088.	
Як слід зберігати ERLEADA? - Зберігайте ERLEADA при кімнатній температурі від 68 °F до 77 °F (від 20 °C до 25 °C). - Зберігайте ERLEADA в оригінальній упаковці. - Флакон з ERLEADA містить пакет з осушувачем, щоб Ваші ліки були сухими (захищайте їх від вологи). Не викидайте осушувач. - Захищайте ERLEADA від світла та вологи. Зберігайте ERLEADA й інші ліки в недоступних для дітей місцях.	
Загальна інформація про безпечне й ефективне застосування ERLEADA. Ліки інколи призначають із метою, яка відрізняється від того, що перелічено в Листку-вкладишу з інформацією для пацієнта. Не застосовуйте ERLEADA для лікування стану, від якого ці ліки не були призначені. Не давайте ERLEADA іншим людям, навіть якщо вони мають такі самі симптоми, як у Вас. Це може зашкодити їм. Якщо Ви бажаєте отримати більше інформацію, поговоріть зі своїм лікарем. Ви можете спитати у свого лікаря або фармацевта інформацію про ERLEADA, наведену для медичних працівників.	
Які інгредієнти має ERLEADA? Активний інгредієнт: апалутамід Допоміжні речовини: колоїдний оксид кремнію, кроскармелози натрієва сіль, гідроксипропілметилцелюлози ацетат-сукцинат, магнію стеарат, мікрористалічна целюлоза та силіконізована мікрористалічна целюлоза. Плівкова оболонка містить оксид заліза червоний, оксид заліза жовтий, поліетиленгліколь, полівініловий спирт, тальк і діоксид титану. Виробник: Janssen Ortho LLC, м. Гурабо, Пуерто-Ріко 00778 Виготовлено для: Janssen Products, LP, м. Горшем, Пенсільванія 19044, США © 2018 Janssen Pharmaceutical Companies Щоб отримати більше інформації, зверніться до Janssen Products, LP за номером 1-800-526-7736 (1-800-JANSSEN) або відвідайте сайт www.erleada.com.	

Цей Листок-вкладиш з інформацією для пацієнта був схвалений Управлінням США з контролю за продуктами харчування та лікарськими засобами.

Видано: Лютий 2018 р.

- 5 Приклади й варіанти втілення, описані в цьому документі, наведені тільки з метою ілюстрації, а різні модифікації або зміни, запропоновані фахівцям у цій галузі, мають бути включені до суті й сфери дії цієї заявки та до обсягу доданої формули винаходу.

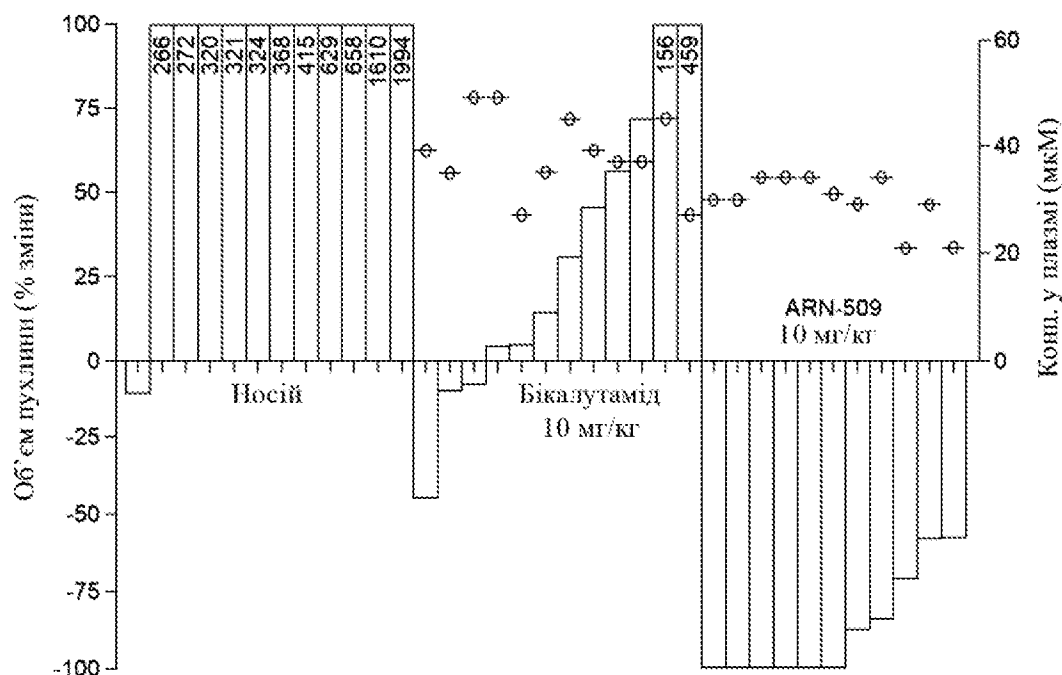
ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

10

1. Застосування апалутаміду для покращення виживаності без метастазів у людини чоловічої статі з неметастатичним резистентним до кастрації раком передміхурової залози, причому апалутамід вводять вказаній людині чоловічої статі в ефективній кількості в комбінації з антиандрогенною терапією, і причому середня виживаність без метастазів для популяції людей чоловічої статі, яким вводять апалутамід в комбінації з антиандрогенною терапією, становить 40,5 місяця.

15

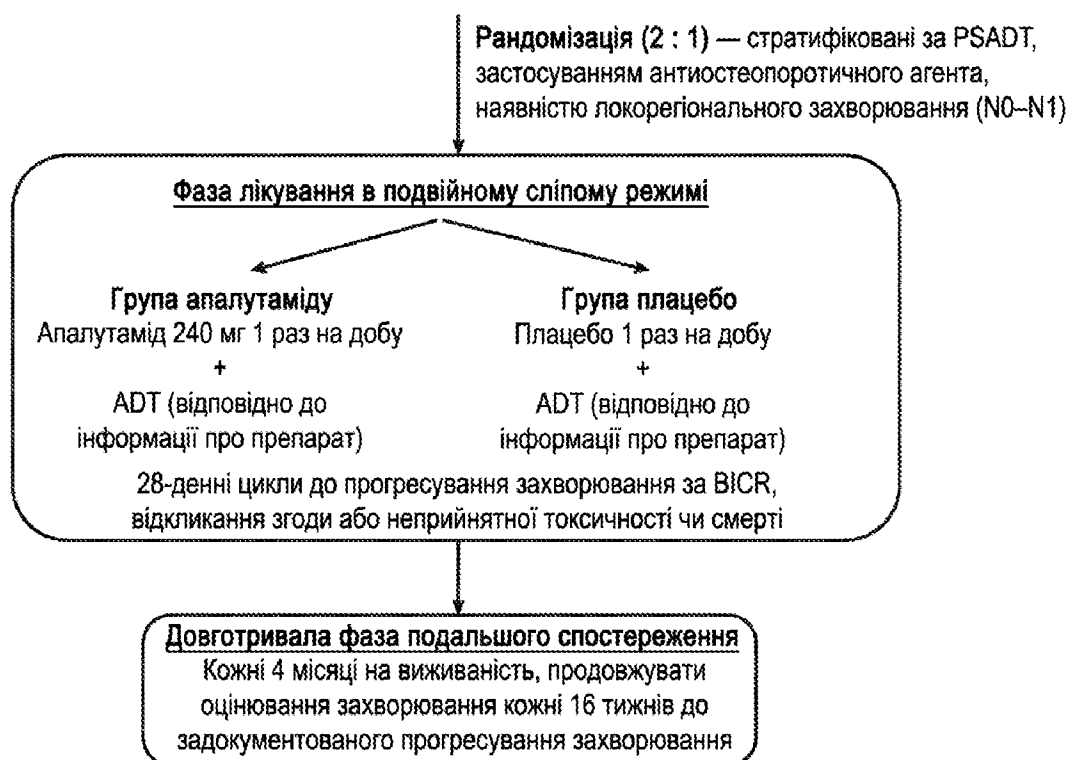
2. Застосування за п. 1, яке **відрізняється** тим, що неметастатичний резистентний до кастрації рак передміхурової залози являє собою неметастатичний резистентний до кастрації рак передміхурової залози високого ризику.
3. Застосування за п. 1 або 2, яке **відрізняється** тим, що людина чоловічої статі має час
- 5 подвоєння простатоспецифічного антигену (PSADT), який менше або дорівнює 10 місяців.
4. Застосування за будь-яким із попередніх пунктів, яке **відрізняється** тим, що людина чоловічої статі, яка має вказаний неметастатичний резистентний до кастрації рак передміхурової залози, отримувала щонайменше одну попередню терапію для лікування раку.
5. Застосування за п. 4, яке **відрізняється** тим, що попередньою терапією для лікування раку є
- 10 бікалутамін або флутамід.
6. Застосування за будь-яким із пп. 1-3, яке **відрізняється** тим, що людина чоловічої статі, яка має вказаний неметастатичний резистентний до кастрації рак передміхурової залози, раніше не проходила лікування.
7. Застосування за будь-яким із попередніх пунктів, яке **відрізняється** тим, що апалутамід
- 15 застосовують щодоби.
8. Застосування за будь-яким із попередніх пунктів, яке **відрізняється** тим, що апалутамід вводять перорально за схемою безперервного щодобового прийому дози.
9. Застосування за будь-яким із попередніх пунктів, яке **відрізняється** тим, що апалутамід вводять перорально в дозі приблизно 240 мг на добу.
- 20 10. Застосування за будь-яким із попередніх пунктів, яке **відрізняється** тим, що апалутамід вводять перорально в дозі приблизно 60 мг чотири рази на добу.
11. Застосування за будь-яким з пп. 1-9, яке **відрізняється** тим, що апалутамід приймають у вигляді чотирьох таблеток, що містять 60 мг апалутаміду на таблетку, один раз на добу.
12. Застосування за будь-яким із попередніх пунктів, яке **відрізняється** тим, що апалутамід
- 25 представлений у твердій лікарській формі.
13. Застосування за п. 12, яке **відрізняється** тим, що апалутамід введено до складу лікарської форми таблетки.
14. Застосування за будь-яким із попередніх пунктів, яке **відрізняється** тим, що апалутамід представлений у чотирьох таблетках, що містять 60 мг апалутаміду на таблетку.
- 30 15. Застосування за будь-яким із попередніх пунктів, яке **відрізняється** тим, що кількість застосованого апалутаміду зменшується, якщо він застосовується одночасно з одним або більше з наступних:
(a) інгібітор CYP2C8, що містить гемфіброзил або клопідогрель; або
(b) інгібітор CYP3A4, що містить кетоконазол або ритонавір.
- 35 16. Застосування за будь-яким із попередніх пунктів, яке **відрізняється** тим, що апалутамід не застосовується одночасно з:
(a) медичними препаратами, які в першу чергу метаболізують CYP3A4, що містять дарунавір, фелодипін, мідазолам або симвастатин;
(b) медичними препаратами, які в першу чергу метаболізують CYP2C19, що містять діазепам
- 40 або омепразол;
(c) медичними препаратами, які в першу чергу метаболізують CYP2C9, що містять варфарин або фенітоїн; або
(d) медичними препаратами, які являють собою субстрати
- 45 уридиндифосфатглюкуронозилтрансферази (УГТ), що містять левотироксин або вальпроєву кислоту.
17. Застосування за будь-яким із попередніх пунктів, яке **відрізняється** тим, що збільшення середньої виживаності без метастазів для популяції людей чоловічої статі, яким вводять апалутамід в комбінації з антиандрогенною терапією, становить більше ніж 20 місяців порівняно з лікуванням антиандрогенною терапією та плацебо.
- 50 18. Застосування за будь-яким із попередніх пунктів, яке **відрізняється** тим, що середня виживаність без метастазів для популяції людей чоловічої статі, яким вводять антиандрогенну терапію та плацебо, становить 16,2 місяця.



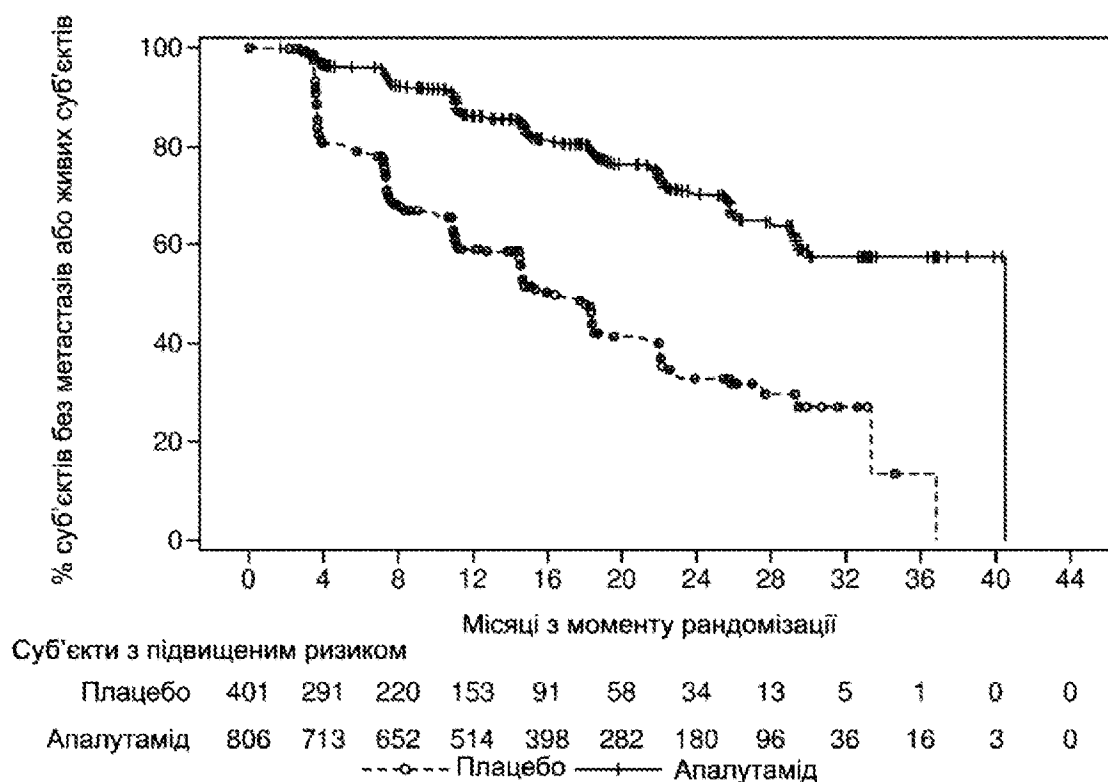
Фіг. 1

Фаза скринінгу

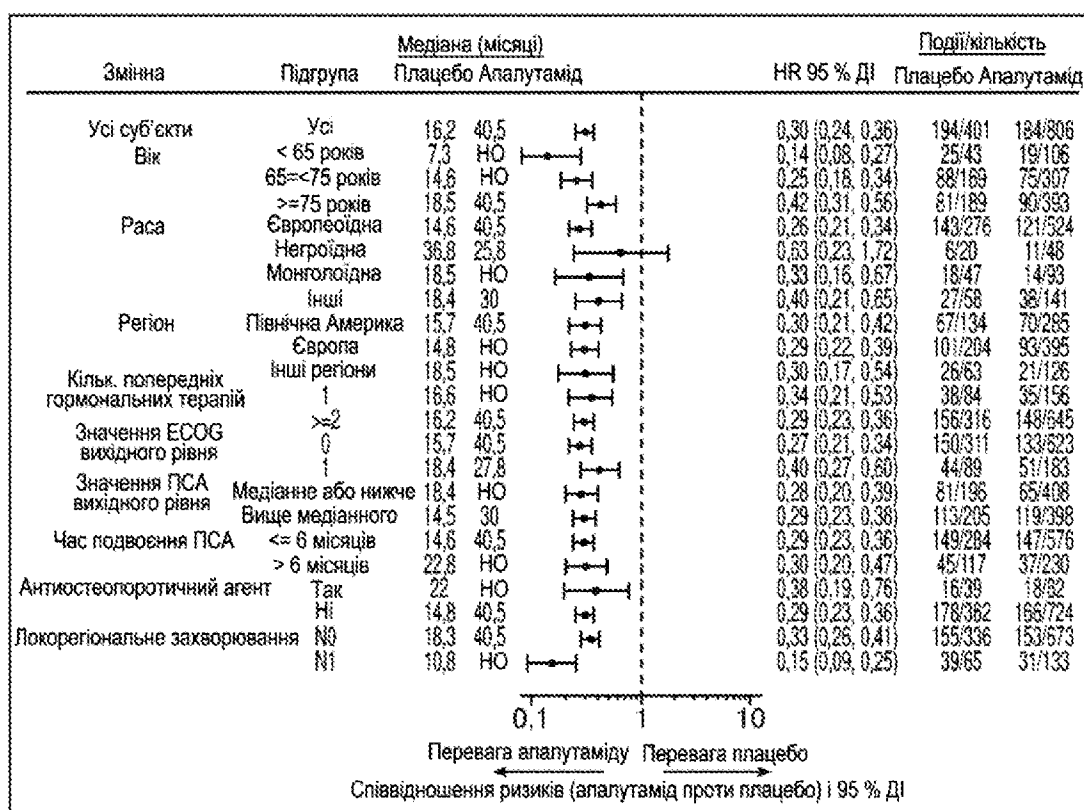
(≤ 35 днів до рандомізації)

Придатні суб'єкти: чоловіки ≥ 18 років із NM-CRPC^a


Фіг. 2



Фіг. 3



Фіг. 4

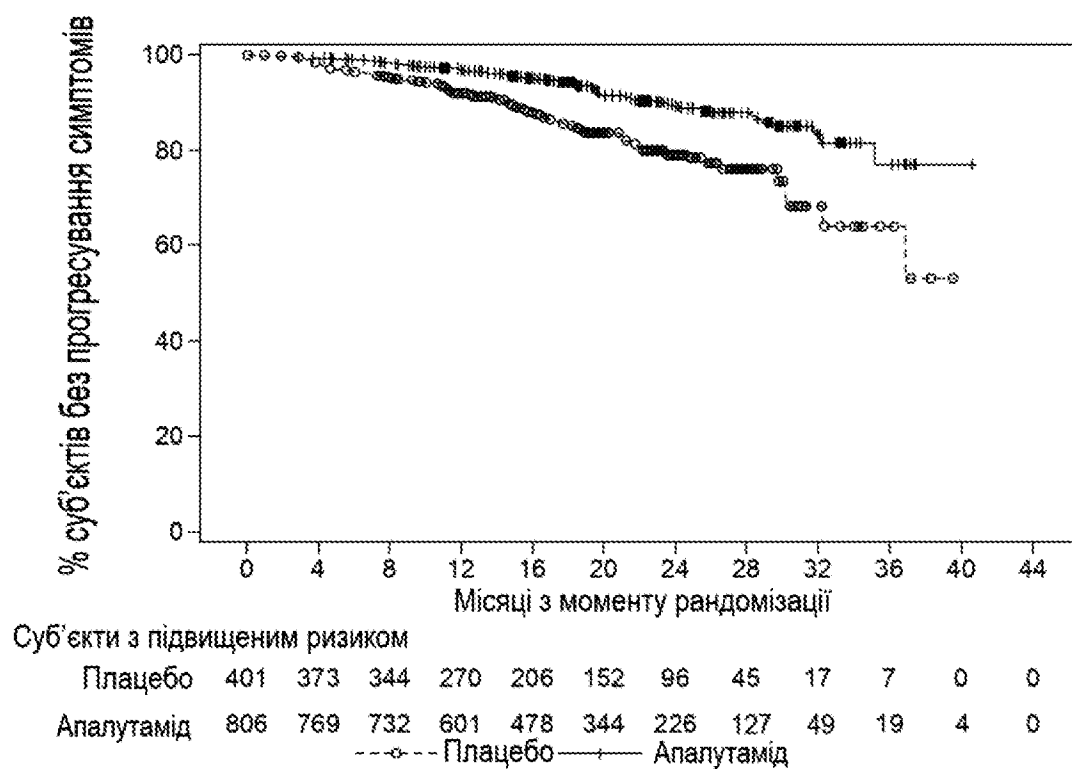
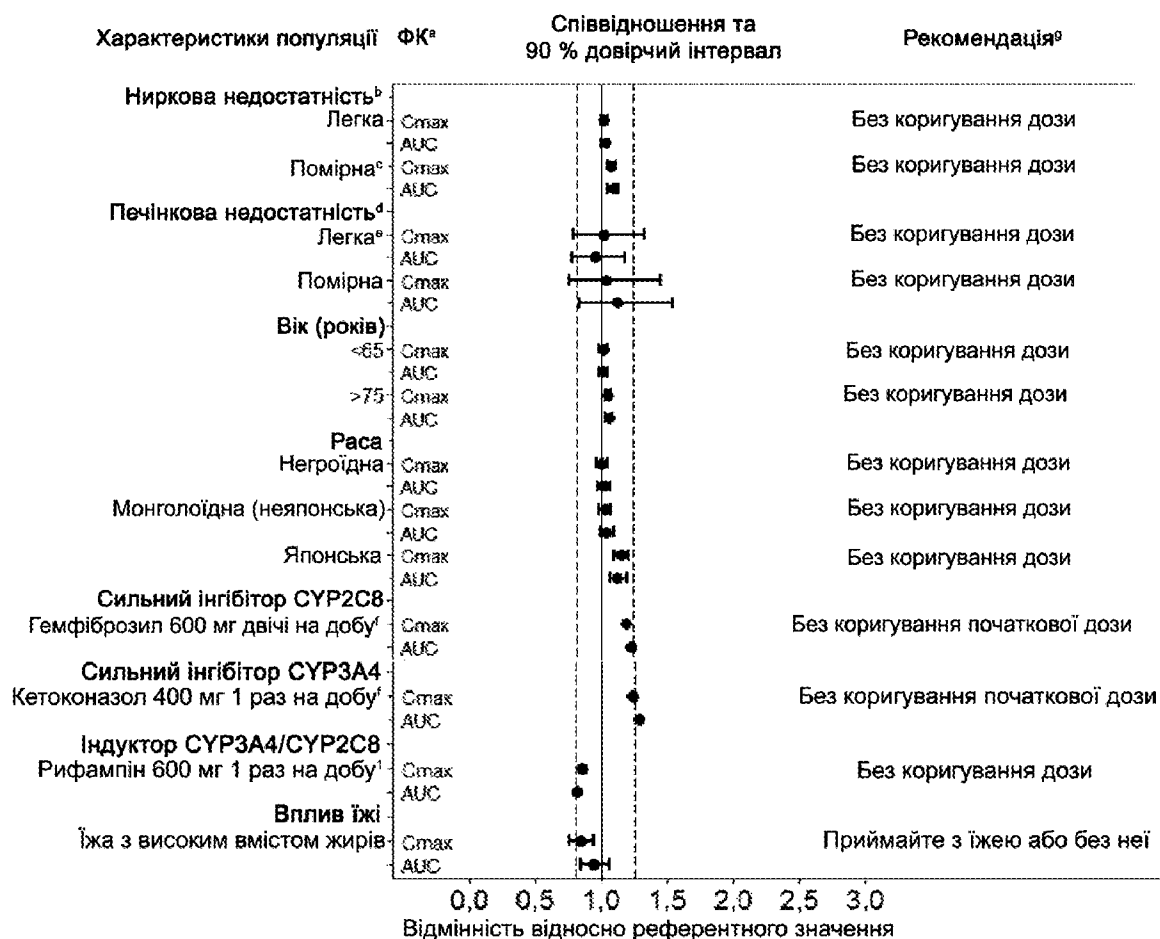
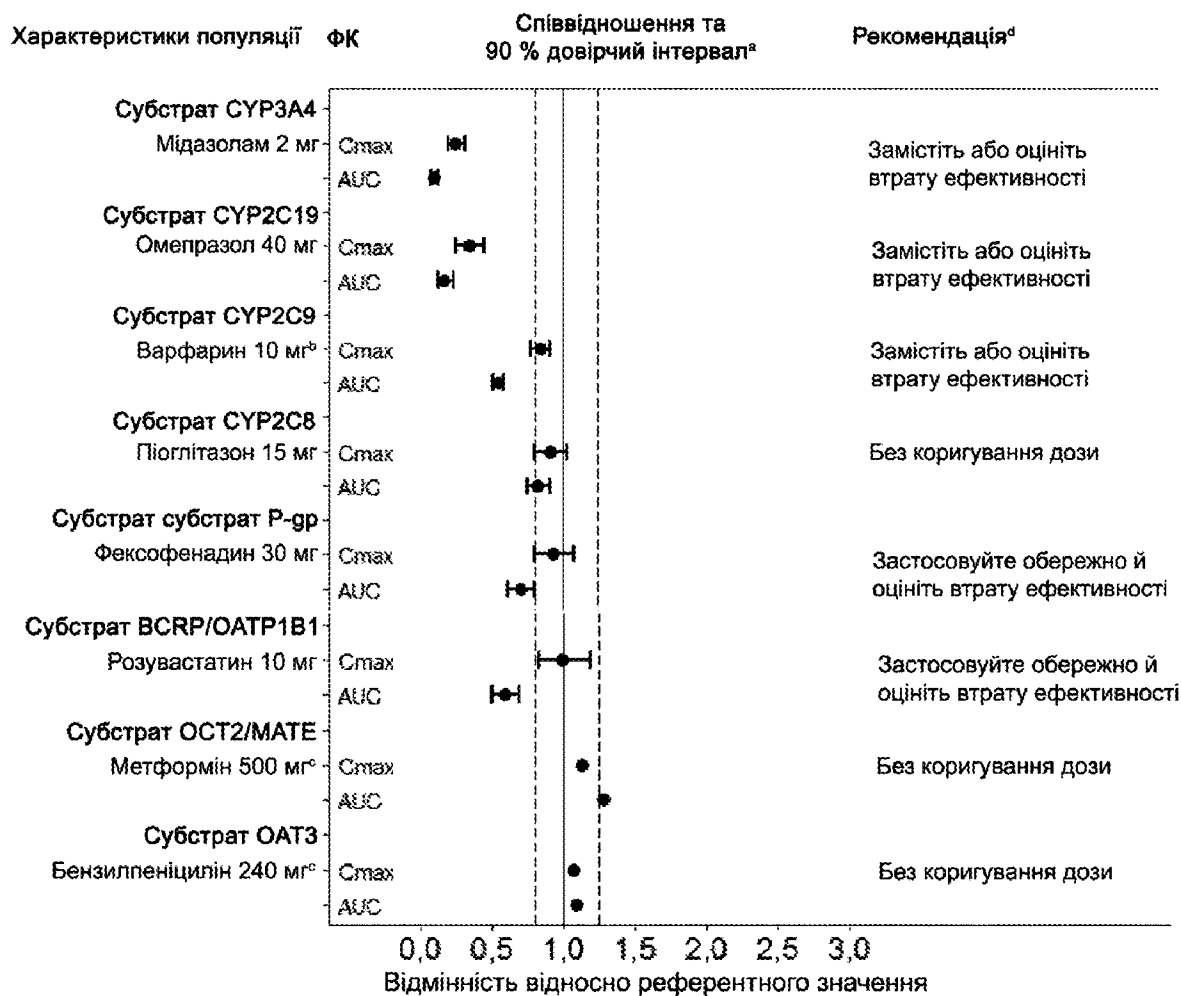


Fig. 5



- ^a Фармакокінетичні (ФК) параметри (C_{max} і AUC) наводяться для апалутаміду, крім досліджень взаємодії лікарських засобів, де вони наводяться для активних функціональних груп (тобто незв'язаний апалутамід + незв'язаний N-десметилапалутамід із коригованою дією)
- ^b Ступінь ниркової недостатності був визначений на основі оцінки КФ із використанням дослідного рівняння модифікації дієти при захворюванні нирок (MDRD); нормальний (≥ 90 мл/хв/1,73 м²), легкий (60–89 мл/хв/1,73 м²), помірний (30–59 мл/хв/1,73 м²)
- ^c Дані включають 2 суб'єктів із нирковою недостатністю тяжкого ступеня (≤ 29 мл/хв/1,73 м²)
- ^d Ступінь печінкової недостатності був визначений за класифікацією Чайльда-П'ю; легкий (клас А за класифікацією Чайльда-П'ю), помірний (клас В за класифікацією Чайльда-П'ю)
- ^e ФК аналіз популяції показав, що печінкова недостатність легкого ступеня (відповідно до критеріїв Національного інституту раку) не впливає на експозицію апалутаміду
- ^f Вплив на ФК активних функціональних груп у рівноважному стані на основі моделей
- ^g Дивіться розд. «Взаємодія лікарських засобів» (7.1 і 7.2) та «Застосування в окремих популяціях» (8.6 і 8.7)

Фіг. 6



- ^a Комбінація/без комбінації
- ^b S-варфарин був проаналізований під час дослідження
- ^c На основі моделей
- ^d Див. розд. «Взаємодія лікарських засобів» (7.3 і 7.4)

Фіг. 7