



(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 113365623 A

(43) 申请公布日 2021.09.07

(21) 申请号 202080011947.6

(22) 申请日 2020.01.30

(30) 优先权数据

62/798836 2019.01.30 US

62/803096 2019.02.08 US

62/822312 2019.03.22 US

62/833371 2019.04.12 US

62/836920 2019.04.22 US

62/901694 2019.09.17 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2021.07.30

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2020/050752 2020.01.30

(87) PCT国际申请的公布数据

W02020/157699 EN 2020.08.06

(71) 申请人 阿拉贡药品公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 M·K·余

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

代理人 李志强 彭昶

(51) Int.Cl.

A61K 31/4155 (2006.01)

A61K 31/4166 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61P 5/28 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

权利要求书4页 说明书74页 附图9页

(54) 发明名称

用于治疗转移性去势敏感性前列腺癌的抗雄激素

(57) 摘要

本文描述了用抗雄激素治疗转移性去势敏感性前列腺癌的方法,该抗雄激素包括但不限于4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺。

1. 一种用于在男性人类中治疗转移性去势敏感性前列腺癌的方法,所述方法包括向患有转移性去势敏感性前列腺癌的男性人类施用治疗有效量的抗雄激素,其中所述抗雄激素为:

4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺,

4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代-2-硫代咪唑烷-1-基)-2-氟-N-甲基苯甲酰胺,

4-[7-[4-氰基-3-(三氟甲基)苯基]-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺,或

N-{(2S)-1-[3-(3-氯-4-氰基苯基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基}-5-(1-羟乙基)-1H-吡唑-3-甲酰胺。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中相对于患有所述转移性去势敏感性前列腺癌的男性人类群体的总体生存率,所述抗雄激素的施用使所述男性人类的总体生存期延长,所述群体已联合雄激素剥夺疗法施用安慰剂。

3. 根据权利要求1或2所述的方法,其中相对于患有所述转移性去势敏感性前列腺癌的男性人类群体的无进展生存率,所述抗雄激素的施用使所述男性人类的无进展生存期延长,所述群体已联合雄激素剥夺疗法施用安慰剂。

4. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述男性人类接受了用于治疗癌症的至少一种先前疗法,其中用于治疗癌症的所述先前疗法是放射疗法、外科手术干预疗法或多西他赛疗法。

5. 根据权利要求1至3中任一项所述的方法,其中所述男性人类未经治疗。

6. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述抗雄激素为4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺。

7. 根据权利要求6所述的方法,其中4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺每天施用给所述男性人类。

8. 根据权利要求6所述的方法,其中4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺口服施用给所述男性人类。

9. 根据权利要求6所述的方法,其中4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺按连续每天给药日程表口服施用给所述男性人类。

10. 根据权利要求6所述的方法,其中4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺以约30mg/天至约480mg/天的剂量口服施用给所述男性人类。

11. 根据权利要求6所述的方法,其中4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺以约180mg/天至约480mg/天的剂量口服施用给所述男性人类。

12. 根据权利要求6所述的方法,其中4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺以下列剂量口服施用给所述男性人类:

- (a) 约30mg/天;
- (b) 约60mg/天;
- (c) 约90mg/天;
- (d) 约120mg/天;或
- (d) 约240mg/天。

13. 根据权利要求6所述的方法, 其中4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺以约240mg/天的剂量口服施用给所述男性人类。

14. 根据权利要求13所述的方法, 其中如果所述男性人类经历大于或等于3级毒性, 则4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺的剂量减少至180mg/天或120mg/天。

15. 根据权利要求6所述的方法, 其中4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺与雄激素剥夺疗法联合施用。

16. 根据权利要求15所述的方法, 其中4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺与至少一种促性腺激素释放激素(GnRH)激动剂或拮抗剂联合施用。

17. 根据权利要求16所述的方法, 其中所述至少一种GnRH激动剂或拮抗剂为或包括亮丙瑞林、布舍瑞林、那法瑞林、组氨瑞林、戈舍瑞林、德舍瑞林、地加瑞克、奥扎瑞克、ABT-620(恶拉戈利)、TAK-385(瑞卢戈利)、EP-100、KLH-2109或曲普瑞林。

18. 根据权利要求15所述的方法, 其中4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺与双侧睾丸切除术联合使用。

19. 根据权利要求6所述的方法, 其中所述4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺不与以下药物共同施用:

- (a) 作为强CYP2C8或CYP3A4抑制剂的药物;
- (b) 主要由CYP3A4、CYP2C19或CYP2C9代谢的药物;
- (c) 作为UDP-葡萄糖醛酸转移酶底物的药物;或
- (d) 作为P-糖蛋白、乳腺癌抗性蛋白或有机阴离子转运多肽1B1底物的药物。

20. 根据权利要求1所述的方法, 其中所述抗雄激素为4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代-2-硫代咪唑烷-1-基)-2-氟-N-甲基苯甲酰胺。

21. 根据权利要求20所述的方法, 其中所述4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代-2-硫代咪唑烷-1-基)-2-氟-N-甲基苯甲酰胺以约160mg/天的剂量口服施用给所述男性人类。

22. 根据权利要求1所述的方法, 其中所述抗雄激素为4-[7-[4-氰基-3-(三氟甲基)苯基]-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺。

23. 根据权利要求1所述的方法, 其中所述抗雄激素为N-{(2S)-1-[3-(3-氯-4-氰基苯基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基}-5-(1-羟乙基)-1H-吡唑-3-甲酰胺。

24. 一种用于在男性人类中治疗转移性去势敏感性前列腺癌的方法, 所述方法基本上由向患有转移性去势敏感性前列腺癌的男性人类施用治疗有效量的抗雄激素组成, 其中所述抗雄激素为下列中的一者或多者:

4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺,

4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代-2-硫代咪唑烷-1-基)-2-氟-N-甲基苯甲酰胺,

4-[7-[4-氰基-3-(三氟甲基)苯基]-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺,或

N-{(2S)-1-[3-(3-氯-4-氰基苯基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基}-5-(1-羟乙基)-1H-吡唑-3-甲酰胺。

25. 根据权利要求23所述的方法,其中所述抗雄激素为4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺。

26. 根据权利要求25所述的方法,其中4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺以下列剂量口服施用给所述男性人类:

(a) 约30mg/天;

(b) 约60mg/天;

(c) 约90mg/天;

(d) 约120mg/天;或

(d) 约240mg/天。

27. 一种在男性人类中治疗转移性去势敏感性前列腺癌的方法,所述方法包括:

(a) 确定所述男性人类是否患有转移性去势敏感性前列腺癌;以及

(b) 向男性人类施用治疗有效量的抗雄激素以治疗所述转移性去势敏感性前列腺癌,其中所述抗雄激素为:

4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺,

4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代-2-硫代咪唑烷-1-基)-2-氟-N-甲基苯甲酰胺,

4-[7-[4-氰基-3-(三氟甲基)苯基]-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺,或

N-{(2S)-1-[3-(3-氯-4-氰基苯基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基}-5-(1-羟乙基)-1H-吡唑-3-甲酰胺。

28. 一种治疗转移性去势敏感性前列腺癌的方法,所述方法包括以经批准的包含阿帕鲁胺的药物产品的药物产品标签中描述的量,向患有转移性去势敏感性前列腺癌的男性人类施用所述药物产品。

29. 根据权利要求28所述的方法,其中所述经批准的包含阿帕鲁胺的药物产品是ANDA药物产品、补充新药申请药物产品或505(b)(2)药物产品。

30. 根据权利要求27至29中任一项所述的方法,其中临床证明所述方法是安全和/或有效的。

31. 一种药物产品,所述药物产品包含临床证明安全且临床证明有效量的阿帕鲁胺,其中所述药物产品是包装的,并且其中所述包装包括标签,所述标签:

- (a) 将阿帕鲁胺标识为经监管批准的化学实体,以及
- (b) 指导阿帕鲁胺在治疗去势敏感性前列腺癌中的使用。

32. 一种销售经批准的包含阿帕鲁胺的药物产品的方法,所述方法包括销售此类药物产品,其中此类药物产品的参考列出的药物的药物产品标签包括用于治疗去势敏感性前列腺癌の説明。

33. 一种许诺销售经批准的包含阿帕鲁胺的药物产品的方法,所述方法包括许诺销售此类药物产品,其中此类药物产品的参考列出的药物的药物产品标签包括用于治疗去势敏感性前列腺癌の説明。

34. 根据权利要求32或33所述的方法,其中所述药物产品是ANDA药物产品、补充新药申请药物产品或505 (b) (2) 药物产品。

用于治疗转移性去势敏感性前列腺癌的抗雄激素

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2019年9月17日提交的美国临时专利申请62/901,694;于2019年4月22日提交的美国临时专利申请62/836,920;于2019年4月12日提交的美国临时专利申请62/833,371;于2019年3月22日提交的美国临时专利申请62/822,312;于2019年2月8日提交的美国临时专利申请62/803,096;以及于2019年1月30日提交的美国临时专利申请62/798,836的权益,所有这些临时专利申请均以引用方式全文并入本文。

技术领域

[0003] 本文公开了用抗雄激素治疗转移性去势敏感性前列腺癌的方法,该抗雄激素包括但不限于4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺。

背景技术

[0004] 对于男性而言,前列腺癌是第二常诊断出的癌症和第六大癌症致死原因,在全世界男性中占总新癌症病例的14%(903,500)以及总癌症死亡的6%(258,400)。基于疾病的程度、激素状态以及是否存在可检测到的转移,将前列腺癌从被诊断出到死亡的过程最恰当地分类为以下一系列临床分期:局部疾病、放射疗法或外科手术后前列腺特异性抗原(PSA)的水平升高但不存在可检测到的转移,以及在非去势或去势期的临床转移。虽然外科手术、放射或这两者的组合对于患有局部疾病的患者可能有效,但是这些患者中有相当比例会复发,如通过PSA的水平升高所证实,复发可导致转移进一步发展,特别是在高风险组中转变为该疾病的致死期。

[0005] 基于当前指导原则,认为采用或不采用多西他赛的雄激素剥夺疗法(ADT)是针对患有转移性激素敏感性前列腺癌患者的适当主动调控疗法。然而,存在对mCSPC替代治疗方案的明确尚未满足的医疗需求。可延缓疾病进展并降低相关发病率的治疗在该患者群体中将具有显著的临床益处。本发明所公开的方法涉及这些和其它重要需求。

发明内容

[0006] 本文描述了在男性人类中治疗转移性去势敏感性前列腺癌的方法,该方法包括以下步骤、由以下步骤组成或基本上由以下步骤组成:向患有转移性去势敏感性前列腺癌的男性人类施用治疗有效量的抗雄激素。在这些方法中,抗雄激素可以是:4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺、4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代-2-硫代咪唑烷-1-基)-2-氟-N-甲基苯甲酰胺、4-[7-[4-氰基-3-(三氟甲基)苯基]-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺或N-{(2S)-1-[3-(3-氯-4-氰基苯基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基}-5-(1-羟乙基)-1H-吡唑-3-甲酰胺。在一些实施方案中,相对于患有转移性去势敏感性前列腺癌的男性人类对比群体的总体生存率,抗雄激素的施用使男性人类的总体生存期

延长,所述对比群体已联合雄激素剥夺疗法施用安慰剂。在其他实施方案中,比较群体未经治疗。在另外的实施方案中,相对于患有转移性去势敏感性前列腺癌的男性人类对比群体的无进展生存率,抗雄激素的施用使男性人类的无进展生存期延长,所述对比群体已联合雄激素剥夺疗法施用安慰剂。在其他实施方案中,比较群体未经治疗。

[0007] 在一些实施方案中,男性人类在施用抗雄激素之前已接受用于治疗癌症的至少一种先前疗法,其中用于治疗癌症的先前疗法是放射疗法、外科手术干预疗法或多西他赛疗法。在一些实施方案中,男性人类未经治疗。

[0008] 在一些实施方案中,抗雄激素为4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺。在另外的实施方案中,抗雄激素通常每天施用给男性人类,更具体地4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺每天施用给男性人类。在其他另外的实施方案中,抗雄激素通常口服施用给男性人类,更具体地4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺口服施用给男性人类。在一些实施方案中,抗雄激素通常按连续每天给药日程表口服施用给男性人类,更具体地4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺按连续每天给药日程表口服施用给男性人类。在另外的实施方案中,抗雄激素通常以约30mg/天至约480mg/天的剂量口服施用给男性人类,更具体地4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺以该剂量口服施用给男性人类。在其他另外的实施方案中,抗雄激素通常以约180mg/天至约480mg/天的剂量口服施用给男性人类,更具体地4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺以该剂量口服施用给男性人类。在某些实施方案中,抗雄激素通常以下列剂量口服施用给男性人类,更具体地4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺以下列剂量口服施用给男性人类:(a) 约30mg/天;(b) 约60mg/天;(c) 约90mg/天;(d) 约120mg/天;或(d) 约240mg/天。在一些实施方案中,抗雄激素通常以约240mg/天的剂量口服施用给男性人类,更具体地4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺以该剂量口服施用给男性人类。在一些实施方案中,如果男性人类经历大于或等于3级毒性,则抗雄激素的剂量通常降低至180mg/天或120mg/天,具体地4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺的剂量降低至该剂量。

[0009] 在某些实施方案中,抗雄激素通常不与以下物质共同施用,具体地4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺不与以下物质共同施用:(a) 作为强CYP2C8或CYP3A4抑制剂的药物;(b) 主要由CYP3A4、CYP2C19或CYP2C9代谢的药物;(c) 作为UDP-葡萄糖醛酸转移酶(UGT)底物的药物;或(d) 作为P-糖蛋白(P-gp)、乳腺癌抗性蛋白(BCRP)或有机阴离子转运多肽1B1(OATP1B1)底物的药物。

[0010] 在一些实施方案中,抗雄激素通常与雄激素剥夺疗法联合施用,更具体地4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-

甲基苯甲酰胺与雄激素剥夺疗法联合施用。在另外的实施方案中,抗雄激素通常与至少一种促性腺激素释放激素(GnRH)激动剂或拮抗剂联合施用,更具体地4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺与至少一种促性腺激素释放激素激动剂或拮抗剂联合施用。在其他另外的实施方案中,至少一种GnRH激动剂或拮抗剂为或包括亮丙瑞林、布舍瑞林、那法瑞林、组氨瑞林、戈舍瑞林、德舍瑞林、地加瑞克、奥扎瑞克、ABT-620(恶拉戈利)、TAK-385(瑞卢戈利)、EP-100、KLH-2109或曲普瑞林。在某些实施方案中,抗雄激素通常与双侧睾丸切除术联合使用,更具体地4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺与双侧睾丸切除术联合使用。

[0011] 在一些实施方案中,抗雄激素为4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代-2-硫代咪唑烷-1-基)-2-氟-N-甲基苯甲酰胺。在另外的实施方案中,4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代-2-硫代咪唑烷-1-基)-2-氟-N-甲基苯甲酰胺以约160mg/天的剂量口服施用给男性人类。

[0012] 在一些实施方案中,抗雄激素为4-[7-[4-氰基-3-(三氟甲基)苯基]-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺。

[0013] 在一些实施方案中,抗雄激素为N-{(2S)-1-[3-(3-氯-4-氰基苯基)-1H-吡啶-1-基]丙-2-基}-5-(1-羟乙基)-1H-吡啶-3-甲酰胺(达罗鲁胺)。在另外的实施方案中,N-{(2S)-1-[3-(3-氯-4-氰基苯基)-1H-吡啶-1-基]丙-2-基}-5-(1-羟乙基)-1H-吡啶-3-甲酰胺以600mg/天两次的剂量口服施用给男性人类。在另外的实施方案中,N-{(2S)-1-[3-(3-氯-4-氰基苯基)-1H-吡啶-1-基]丙-2-基}-5-(1-羟乙基)-1H-吡啶-3-甲酰胺以600mg/天两次的剂量随食物口服施用给男性人类。

[0014] 本文还公开了用于在男性人类中治疗转移性去势敏感性前列腺癌的方法,该方法由以下步骤组成或基本上由以下步骤组成:向患有转移性去势敏感性前列腺癌的男性人类施用治疗有效量的抗雄激素,其中抗雄激素是以下物质中的一者或多者:4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺、4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代-2-硫代咪唑烷-1-基)-2-氟-N-甲基苯甲酰胺、4-[7-[4-氰基-3-(三氟甲基)苯基]-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺或N-{(2S)-1-[3-(3-氯-4-氰基苯基)-1H-吡啶-1-基]丙-2-基}-5-(1-羟乙基)-1H-吡啶-3-甲酰胺。

[0015] 本文还公开了在男性人类中治疗转移性去势敏感性前列腺癌的方法,该方法包括:(a)确定男性人类是否患有转移性去势敏感性前列腺癌;以及(b)向男性人类施用治疗有效量的抗雄激素以治疗转移性去势敏感性前列腺癌,其中抗雄激素是:4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺、4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代-2-硫代咪唑烷-1-基)-2-氟-N-甲基苯甲酰胺、4-[7-[4-氰基-3-(三氟甲基)苯基]-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺或N-{(2S)-1-[3-(3-氯-4-氰基苯基)-1H-吡啶-1-基]丙-2-基}-5-(1-羟乙基)-1H-吡啶-3-甲酰胺。

[0016] 本文还公开了治疗转移性去势敏感性前列腺癌的方法,该方法包括以经批准的包含阿帕鲁胺的药物产品的药物产品标签中描述的量,向患有转移性去势敏感性前列腺癌的

男性人类施用所述药物产品。在一些实施方案中,经批准的包含阿帕鲁胺的药物产品是 ANDA 药物产品、补充新药申请药物产品或 505 (b) (2) 药物产品。在一些实施方案中,临床证明该方法是安全的和/或有效的。

[0017] 本文还公开了包含临床证明安全且临床上证明有效量的阿帕鲁胺的药物产品,其中药物产品是包装的并且其中包装包括标签,该标签 (a) 将阿帕鲁胺标识为经监管批准的化学实体,以及 (b) 指导阿帕鲁胺在治疗去势敏感性前列腺癌中的使用。

[0018] 本文还公开了销售经批准的包含阿帕鲁胺的药物产品的方法,所述方法包括销售此类药物产品,其中此类药物产品的参考列出的药物的药物产品标签包括用于治疗去势敏感性前列腺癌的说明。本文另外公开了许诺销售经批准的包含阿帕鲁胺的药物产品的方法,所述方法包括许诺销售此类药物产品,其中此类药物产品的参考列出的药物的药物产品标签包括用于治疗去势敏感性前列腺癌的说明。在一些实施方案中,药物产品是 ANDA 药物产品、补充新药申请药物产品或 505 (b) (2) 药物产品。

附图说明

[0019] 当结合附图阅读时,进一步理解发明内容以及下文的具体实施方式。为了说明所公开的方法,附图示出了方法的示例性实施方案;然而,所述方法不限于所公开的具体实施方案。在附图中:

[0020] 图1是阿帕鲁胺III期临床试验研究设计的示意图。ADT=雄激素剥夺疗法。

[0021] 图2A-图2B示出了放射摄影学无进展生存期的卡普兰-梅尔估计(图2A)和通过基线患者特征得到的放射摄影学无进展生存期的森林图(图2B)。使用对数秩检验进行分析,其中通过诊断时的格里森评分(≤ 7 与 > 7)、地区(北美和欧盟与所有其他国家)和先前是否用多西他赛治疗(是与否)进行分层。

[0022] 图3A-图3B示出了总体生存期的卡普兰-梅尔估计(图3A)和通过基线患者特征得到的总体生存期的森林图(图3B)。使用对数秩检验进行分析,其中通过诊断时的格里森评分(≤ 7 与 > 7)、地区(北美和欧盟与所有其他国家)和先前是否用多西他赛治疗(是与否)进行分层。

[0023] 图4示出了细胞毒性化学疗法开始时间的卡普兰-梅尔估计。使用对数秩检验进行分析,其中通过诊断时的格里森评分(≤ 7 与 > 7)、地区(北美和欧盟与所有其他国家)和先前是否用多西他赛治疗(是与否)进行分层。

[0024] 图5示出了PSA进展时间的卡普兰-梅尔估计。基于前列腺癌工作组2标准,PSA进展时间为从随机化到PSA进展日期的时间。使用对数秩检验进行分析,其中通过诊断时的格里森评分(≤ 7 与 > 7)、地区(北美和欧盟与所有其他国家)和先前是否用多西他赛治疗(是与否)进行分层。

[0025] 图6示出了第二无进展生存期时间的卡普兰-梅尔估计。第二无进展生存期是从随机化到当患者正接受前列腺癌的第一次后续疗法时第一次发生研究人员确定的疾病进展(PSA进展、成像上进展或临床进展)或因任何原因导致的死亡(以先发生者为准)日期的时间。使用对数秩检验进行分析,其中通过诊断时的格里森评分(≤ 7 与 > 7)、地区(北美和欧盟与所有其他国家)和先前是否用多西他赛治疗(是与否)进行分层。

[0026] 图7示出了FACT-P总评分中距基线的平均变化的重复测量混合效应分析。误差条

是平均值的标准误差。原始FACT-P评分在0至156的范围内,其中评分越高表示越有利的健康相关生活品质;FACT-P总评分中的6点至10点变化将是最不重要的差异。然而,该图呈现了与基线(而不是原始总评分)相比的总评分的平均变化。FACT-P,前列腺癌疗法功能评估。

具体实施方式

[0027] 应当理解,为了清楚起见,本发明的某些特征在单独实施方案的上下文中进行阐述,但也可以组合形式提供在单个实施方案中。也就是说,除非明显不相容或明确地被排除在外,否则每个单独实施方案被认为可与任何其它实施方案组合,并且这种组合被视为另一个实施方案。相反地,为简明起见,本发明的各种特征在单个实施方案的上下文中进行阐述,也可单独地或以任何子组合形式提供。最终,尽管实施方案可描述为一系列步骤的一部分或更普遍结构的一部分,但每个所述步骤本身也可被视为独立的实施方案,可与其它实施方案组合。

[0028] 过渡术语“包括”、“基本上由...组成”和“由...组成”旨在暗示它们在专利用语中的公认含义;即,(i)“包括”与“包含”、“含有”或“其特征”同义,并且是包括端值在内或末端开放的,并且不排除另外的、未列出的元素或方法步骤;(ii)“由...组成”排除权利要求书未指定的任何要素、步骤或成分;以及(iii)“基本上由...组成”将权利要求的范围限制于指定的材料或步骤以及本质上不影响受权利要求书保护的发明的基本及新颖特征的材料或步骤。更具体地,该基本及新颖特征涉及该方法提供本文所述的益处中的至少一种益处的能力,这些益处包括但不限于相对于本文别处所述的对比男性人类群体的生存能力,提高男性人类群体的生存能力的能力。

[0029] 还提供了以短语“包括”(或其等同形式)描述的实施方案,如以“由...组成”和“基本上由...组成”独立描述的那些。

[0030] 当使用描述符“约”将值表示为近似值时,应当理解,该具体值构成了另一个实施方案。一般来讲,术语“约”的使用表示近似值,这些近似值可根据所公开的主题试图获得的期望特性而变化,并且将在使用该近似值的特定上下文中基于其功能进行解释。本领域的技术人员将能够按常规解释这些近似值。在一些情况下,用于特定值的有效数字的数目可以是确定“约”这个词的范围的一种非限制性方法。在其他情况下,可以使用一系列值中使用的梯度来为每个值确定可用于术语“约”的预期范围。在存在的情况下,所有范围均包括端值在内并且是可组合的。即,对范围内规定的值的引用包括该范围内的每一个值。

[0031] 如果未另外指明,则术语“约”表示相关值 $\pm 10\%$ 的方差,但附加的实施方案包括其中方差可为 $\pm 5\%$ 、 $\pm 15\%$ 、 $\pm 20\%$ 、 $\pm 25\%$ 或 $\pm 50\%$ 的那些。

[0032] 应当理解,为了清楚起见,本发明的某些特征在单独实施方案的上下文中进行阐述,但也可以组合形式提供在单个实施方案中。也就是说,除非明显不相容或明确地被排除在外,否则每个单独实施方案被认为可与任何其它实施方案组合,并且这种组合被视为另一个实施方案。相反地,为简明起见,本发明的各种特征在单个实施方案的上下文中进行阐述,也可单独地或以任何子组合形式提供。最终,尽管实施方案可描述为一系列步骤的一部分或更普遍结构的一部分,但每个所述步骤本身也可被视为独立的实施方案,可与其他实施方案组合。

[0033] 当提供一个列表时,除非另行指出,否则应当理解,该列表中的每个单独元素和该

列表的每种组合都是单独的实施方案。例如,以“A、B或C”提供的实施方案列表将被视为包括实施方案“A”、“B”、“C”、“A或B”、“A或C”、“B或C”或“A、B或C”。

[0034] 参考下列结合对构成本公开的一部分的全部附图和实施例的说明可更易于理解本发明。应当理解,本发明不限于本文所描述或示出的具体产品、方法、条件或参数,并且本文所用术语仅用于以举例方式描述具体实施方案,并不旨在限制任何受权利要求书保护的本发明。类似地,除非另外特别说明,否则关于可能的机制或作用模式或改善原因的任何描述仅旨在出于示例性目的,并且本发明的发明不受任何此类建议的机制或作用模式或改善原因的正确或错误的约束。在本文本中,应当认识到描述指的是各种化合物、组合物以及使用所述化合物和组合物的方法。即,在本公开描述或要求保护与组合物或使用组合物的方法相关联的特征或实施方案的情况下,应当理解,此类描述或权利要求旨在将这些特征或实施方案扩展至这些上下文(即,组合物及其使用方法)中的每一者的实施方案。

[0035] 雄激素受体(AR)是类固醇和核受体超家族的成员。在这一蛋白质大家族中,仅五种脊椎动物类固醇受体是已知的,并包括雄激素受体、雌激素受体、孕酮受体、糖皮质激素受体和盐皮质激素受体。AR是具有细胞内转录因子功能的可溶性蛋白质。AR的功能由雄激素的结合来调节,雄激素的结合启动了受体的相继构象变化,这些变化影响受体-蛋白质相互作用和受体-DNA相互作用。

[0036] AR主要在雄激素靶组织诸如前列腺、骨骼肌、肝脏和中枢神经系统(CNS)中表达,其中在前列腺、肾上腺和附睾中观察到最高表达水平。AR可由包括睾酮和5-二氢睾酮(5 α -DHT)在内的内源性雄激素的结合来激活。

[0037] 位于Xq11-12上的雄激素受体(AR)是110kD的核受体,它被雄激素激活时,介导调节前列腺上皮细胞的生长与分化的靶基因的转录。与其它类固醇受体类似,未结合的AR主要位于细胞质中,并且通过与配体结合域的相互作用而与热休克蛋白(HSP)的复合体相关联。激动剂结合时,AR经历了一系列构象变化:热休克蛋白与AR解离,并且变形的AR经历二聚化、磷酸化,并由核定位信号介导而转位至细胞核。转位的受体随后与雄激素反应元件(ARE)结合,雄激素反应元件(ARE)的特征在于被三个随机核苷酸隔开的六核苷酸半位点共有序列5'-TGTTCT-3',并且位于AR基因靶标的启动子或增强子区域。其它转录共调节因子(包括共激活因子和共阻遏因子)和转录机构的募集进一步确保AR调节的基因表达的反式激活。所有这些过程由配体结合域中配体诱导的构象变化来启动。

[0038] AR信号对包括前列腺在内的男性生殖器官的发育和维持是至关重要的,因为带有功能丧失AR突变的遗传学上的雄性和具有AR缺陷的工程改造小鼠不发展前列腺或前列腺癌。前列腺细胞对AR信号的这一依赖性甚至在肿瘤性转化后延续。雄激素耗竭(诸如使用GnRH激动剂)仍旧是前列腺癌治疗的主要手段。然而,雄激素耗竭通常在有限的持续时间内有效,并且前列腺癌进化为尽管循环雄激素处于低水平仍恢复生长能力。

[0039] 去势难治性前列腺癌(CRPC)是致死表型,并且几乎所有患者将死于前列腺癌。有趣的是,尽管一小部分CRPC确实绕开了对AR信号的需求,但是绝大多数CRPC虽然经常被称为“不依赖于雄激素的前列腺癌”或“激素难治性前列腺癌”,但仍保持其对AR信号的谱系依赖性。

[0040] 前列腺癌是美国男性癌症死亡的第二大的常见原因,并且大约每六个美国男人中就有一个在他的一生中将被诊断患有该疾病。以根除肿瘤为目的的治疗在30%的男性中是

不成功的,他们发展复发的疾病,该疾病通常首先表现为血浆前列腺特异性抗原(PSA)升高,之后扩散到远端部位。考虑到前列腺癌细胞的增殖和生存依赖于雄激素受体(AR),因此用阻断睾酮产生的药剂(例如GnRH激动剂)单独地或与拮抗任何残留睾酮对AR的效应的抗雄激素(例如比卡鲁胺)联合地治疗这些男性。该方法是有用的,如通过一些患者体内PSA的下降和可见肿瘤(如果存在)的消退所证实。然而,这之后是去势难治性前列腺癌(CRPC)的再生长,大部分患者最终死于该CRPC。近期对CRPC的分子基础的研究已证实,CRPC持续依赖于AR信号,并且获得的抗性的关键机制是AR蛋白水平的升高(Nat.Med,2004,10,33-39)。在去势敏感性和去势难治性前列腺癌中具有活性的AR靶向剂在这一致死性疾病的治疗中具有远大的前景。

[0041] 基于疾病的程度、激素状态以及是否存在可检测到的转移,将前列腺癌从被诊断出到死亡的过程最恰当地分类为以下一系列临床状态:局部疾病、放射疗法或外科手术后前列腺特异性抗原(PSA)的水平升高但不存在可检测到的转移,以及在非去势或去势状态下的临床转移。虽然外科手术、放射或这两者的组合对于患有局部疾病的患者可能有效,但是这些患者中有相当比例会复发,如通过PSA的水平升高所证实,复发可导致转移进一步发展,特别是在高风险组中转变为该疾病的致死表型。

[0042] 雄激素耗竭是具有以下通常可预见到的结果的标准治疗:PSA水平下降,肿瘤不增殖的稳定期,然后是PSA水平升高并再生长为去势难治性疾病。对去势难治性前列腺癌的分子谱研究常常显示出雄激素受体(AR)表达提高,这种表达提高可通过AR基因扩增或其他机制发生。

[0043] 抗雄激素可用于在前列腺癌的早期治疗前列腺癌。然而,前列腺癌经常发展到“激素难治性”状态,其中疾病在持续性雄激素剥夺疗法或抗雄激素疗法的存在下仍进展。也已报告在用抗雄激素长期治疗后抗雄激素戒断综合征的情况。抗雄激素戒断综合征在临床上经常观察到,并且依据抗雄激素疗法停止时观察到的肿瘤消退或症状缓解而定义。引起受体混杂和这些抗雄激素展现激动剂活性的能力的AR突变可至少部分地解释这一现象。例如,羟基氟他胺和比卡鲁胺分别在T877A和W741L/W741C AR突变体中充当AR激动剂。

[0044] 在通过AR的过表达导致去势难治性的前列腺癌细胞的情况中,已证实某些抗雄激素化合物诸如比卡鲁胺具有混合的拮抗剂/激动剂属性(Science,2009年5月8日,第324卷第5928期,第787-790页)。这种激动剂活性帮助解释被称为抗雄激素戒断综合征的临床观察结果,因为该综合征,使用AR拮抗剂仍进展的男性中约有30%在治疗停止时经历血清PSA的下降(J Clin.Oncol,1993年,第11卷第8期,第1566-1572页)。

[0045] 前列腺癌分期

[0046] 在前列腺癌的早期阶段,癌症局限于前列腺。在这些早期阶段,治疗通常涉及前列腺的手术切除或对前列腺的放射疗法,或对一些患者仅保守观察而不采取积极的干预治疗。在前列腺癌为局部化的并需要干预的早期阶段,外科手术或放射疗法通过根除癌细胞而有疗效。在约30%的情况下,这些治疗程序失败,前列腺癌持续进展,如通常由PSA水平升高所证实的。在接受这些早期治疗策略后前列腺癌仍进展的男性被称为具有晚期或复发的前列腺癌。

[0047] 由于前列腺癌细胞依赖于雄激素受体(AR)来增殖和生存,因此用阻断睾酮产生的药剂(例如GnRH激动剂)单独地或与拮抗任何残留睾酮对AR的效应的抗雄激素(例如比卡鲁

胺)联合地治疗患有晚期前列腺癌的男性。这些治疗将血清睾酮降低到去势水平,这通常在一段时间内减缓疾病进展。该方法是有效的,如通过一些患者体内PSA的下降和可见肿瘤的消退所证实的。然而,最终,这之后是称为去势难治性前列腺癌(CRPC)的癌细胞再生长,大部分患者最终将死于CRPC。根据前列腺癌是否已转移到身体的其它部位,将去势难治性前列腺癌(CRPC)归类为非转移性或转移性的。

[0048] 来自特定欧洲国家登记处的估计数据表明,大约15%至30%的诊断患有前列腺癌的男性患有转移性(M1)去势敏感性前列腺癌(mCSPC)。参见例如Flamand V等人,Prog Urol.,2008年,第18卷,第53-59页;在美国,表现有mCSPC的患者占有前列腺癌诊断的大约4%。Cetin K等人,Urology,2010年,第75卷,第1396-1405页。这种差异可能是由于在不同地理区域中使用的PSA筛查不同引起的。**Schröder** FH等人,Eur Urol.,2012年,第62卷,第745-752页。然而,由于美国预防服务工作组(USPSTF)在2012年发布了针对PSA筛查的建议之后,现在PSA筛查似乎有所减少,因此在美国表现有mCSPC的男性的百分比可能增加。Drazer MW等人,J Clin.Oncol,2015年,第33卷,第2416-2423页;Lin K等人,Agency for Healthcare Research and Quality,2011年,第12-05160-EF-1号。

[0049] 鉴于前列腺癌细胞的增殖和存活依赖于AR信号,针对患有mCSPC疾病的患者的标准治疗是雄激素剥夺疗法(ADT)。雄激素剥夺疗法被定义为医疗去势(即促性腺激素释放激素类似物[GnRHa;激动剂或拮抗剂])或外科去势(即,双侧睾丸切除术)。为了预防患有明显转移的受试者中的肿瘤扩张,可使用第一代抗雄激素进行短期治疗以在引发GnRH激动剂的情况下减少睾酮的扩增。

[0050] 抗雄激素

[0051] 如本文所用,术语“抗雄激素”具有其公认的含义并且是指能够预防或抑制雄激素对体内正常反应性组织的生物学效应的一类激素受体拮抗剂化合物。在一些实施方案中,抗雄激素是小分子。在一些实施方案中,抗雄激素是AR拮抗剂。在一些实施方案中,抗雄激素是AR完全拮抗剂。在一些实施方案中,抗雄激素是第一代抗雄激素。在一些实施方案中,抗雄激素是第二代抗雄激素。

[0052] 如本文所用,术语“AR拮抗剂”或“AR抑制剂”在本文中可互换使用,是指抑制或降低AR多肽的至少一种活性的药剂。示例性AR活性包括但不限于共激活因子结合、DNA结合、配体结合或核转位。

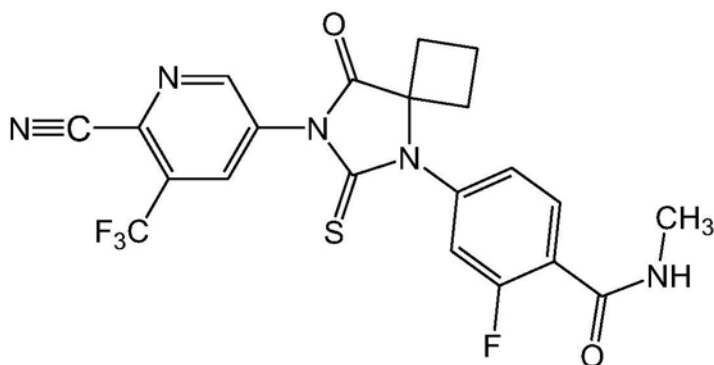
[0053] 如本文所用,“完全拮抗剂”是指在有效浓度下基本上完全抑制AR多肽的活性的拮抗剂。如本文所用,“部分拮抗剂”是指能够部分抑制AR多肽的活性,但甚至在最高浓度下也不是完全拮抗剂的拮抗剂。所谓“基本上完全”意指AR多肽活性的至少约80%、至少约90%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%、至少约99%或更高被抑制。

[0054] 如本文所用,术语“第一代抗雄激素”是指表现出野生型AR多肽的拮抗剂活性的药剂。然而,第一代抗雄激素与第二代抗雄激素的不同之处在于第一代抗雄激素可能在去势难治性前列腺癌(CRPC)中充当激动剂。示例性第一代抗雄激素包括但不限于氟他胺、尼鲁他胺和比卡鲁胺。

[0055] 如本文所用,术语“第二代抗雄激素”是指表现出野生型AR多肽的完全拮抗剂活性的药剂。第二代抗雄激素与第一代抗雄激素的不同之处在于第二代抗雄激素在表达升高水平的AR的细胞中诸如例如在去势难治性前列腺癌(CRPC)中,充当完全拮抗剂。示例性第二

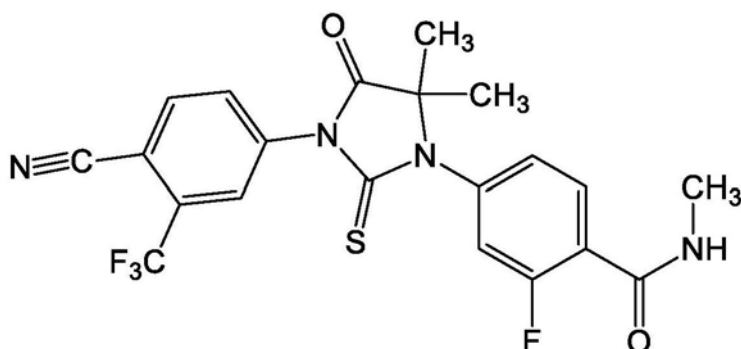
代抗雄激素包括4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺(也称为阿帕鲁胺ARN-509或JNJ-56021927;CAS号956104-40-8);4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代-2-硫代咪唑烷-1-基)-2-氟-N-甲基苯甲酰胺(也称为MDV3100或恩杂鲁胺;CAS号:915087-33-1);4-[7-(4-氰基-3-三氟甲基苯基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺(RD162;CAS号:915087-27-3)和N-{(2S)-1-[3-(3-氯-4-氰基苯基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基}-5-(1-羟乙基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(也称为达罗鲁胺)。在一些实施方案中,第二代抗雄激素在AR多肽的配体结合位点处或附近结合到AR多肽。

[0056]



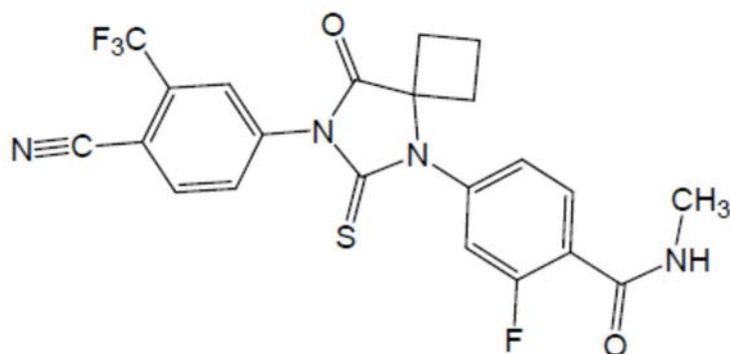
[0057] 4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺(阿帕鲁胺)

[0058]



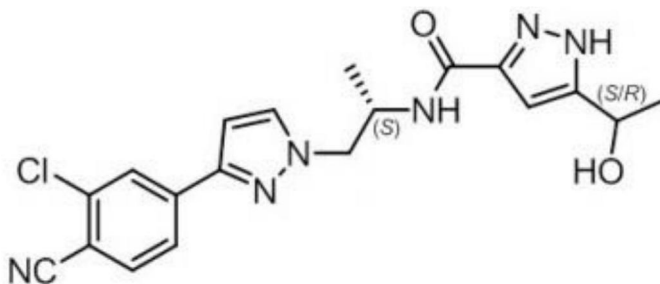
[0059] 4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代-2-硫代咪唑烷-1-基)-2-氟-N-甲基苯甲酰胺(恩杂鲁胺)

[0060]



[0061] 4-[7-(4-氰基-3-三氟甲基苯基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺(RD162)

[0062]



[0063] N-((2S)-1-((3-(3-氯-4-氰基苯基)-1H-吡唑-1-基)丙-2-基)-5-(1-羟乙基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(达罗鲁胺)。在一些实施方案中,本文所述的方法中设想的抗雄激素抑制AR核转位(诸如达罗鲁胺)、DNA与雄激素反应元件结合以及共激活因子募集。在一些实施方案中,本文所述的方法中设想的抗雄激素在AR过表达的前列腺癌细胞中不表现出激动剂活性。

[0064] 阿帕鲁胺是直接结合到AR的配体结合域的第二代抗雄激素,它削弱核转位、AR与DNA的结合以及AR靶基因调控,从而抑制肿瘤生长并促进细胞凋亡。阿帕鲁胺以高于比卡鲁胺的亲合力结合AR,并在非去势激素敏感性和比卡鲁胺抵抗性人前列腺癌异种移植模型中诱导部分或完全的肿瘤消退(Clegg等人,《临床癌症研究》March 15, 2012 72:1494年)。阿帕鲁胺缺乏在AR过表达的情况下比卡鲁胺所表现的部分激动剂活性。

[0065] 达罗鲁胺、BAY1841788或ODM-201是包括ORM-16497和ORM-16555两种非对映体的AR拮抗剂。化学名为N-((2S)-1-((3-(3-氯-4-氰基苯基)-1H-吡唑-1-基)丙-2-基)-5-(1-羟乙基)-1H-吡唑-3-甲酰胺。它对赋予对其它第二代抗雄激素的抗性的已知AR突变体具有活性。达罗鲁胺以高亲和力结合AR,并且削弱后续的AR雄激素诱导的核转位和AR基因靶标的转录(Matsubara, N., Mukai, H., Hosono, A. 等人, Cancer Chemother Pharmacol, 2017年, 第80卷, 第1063页)。

[0066] 某些术语

[0067] 本文所用的术语具有其公认的含义,但为避免疑问,本文提供了这些定义中的一些定义。

[0068] 如本文所用,术语“癌症”是指倾向于以不受控制的方式增殖的细胞异常生长,并且在一些情况下是指转移(扩散)。

[0069] 如本文所用,术语“前列腺癌”是指经组织学或细胞学确认的前列腺腺癌。

[0070] 术语“雄激素剥夺疗法(ADT)”是指前列腺癌患者中雄激素水平降低至睾酮的去势水平(<50ng/dL)。这种治疗可包括睾丸切除术或使用促性腺激素释放激素激动剂或拮抗剂。ADT包括手术去势(睾丸切除术)和/或向人施用黄体化激素释放激素(“LHRH”) /促性腺激素释放激素(GnRH)激动剂或拮抗剂。GnRH激动剂或拮抗剂的示例为或包括亮丙瑞林、布舍瑞林、那法瑞林、组氨瑞林、戈舍瑞林、德舍瑞林、地加瑞克、奥扎瑞克、ABT-620(恶拉戈利)、TAK-385(瑞卢戈利)、EP-100、KLH-2109或曲普瑞林。在某些实施方案中,GnRH激动剂的示例包括醋酸戈舍瑞林、醋酸组胺瑞林、醋酸亮丙瑞林和棕榈酸曲普瑞林。

[0071] 术语“局部晚期前列腺癌”是指所有活性癌细胞看起来仅限于前列腺和相关器官或相邻器官(例如精囊、膀胱颈和直肠壁)的前列腺癌。

[0072] 术语“高风险局部化前列腺癌”是指具有发展转移或在具有治疗企图的初始治疗后的复发疾病的可能性的局部晚期前列腺癌。在一些实施方案中,转移发展的高风险被定

义为前列腺特异性抗原倍增时间 (PSADT) <20个月、<19个月、<18个月、<17个月、<16个月、<15个月、<14个月、<13个月、<12个月、<11个月、<10个月、<9个月、<8个月、<7个月、<6个月、<5个月、<4个月、<3个月、<2个月或<1个月。在一些实施方案中,转移发展的高风险被定义为前列腺特异性抗原倍增时间 (PSADT) <10个月。在一些实施方案中,转移发展的高风险被定义为具有高Gleason评分或大体积肿瘤。

[0073] 为避免疑问,术语“去势敏感性前列腺癌”和“激素敏感性前列腺癌”是等同的并且可互换使用。

[0074] 术语“去势敏感性前列腺癌”和“激素敏感性前列腺癌”是指作为局部疾病、生物化学复发或在转移性情况中响应于雄激素剥夺疗法 (ADT) 的癌症。

[0075] 术语“转移性去势敏感性前列腺癌”和“转移性激素敏感性前列腺癌”是指已扩散(转移)到身体其他区域例如骨、淋巴结或男性身体中的其他部位并且响应于雄激素剥夺疗法 (ADT) 的癌症。

[0076] 术语“非转移性去势敏感性前列腺癌”是指未在男性中扩散(转移)并且响应于雄激素剥夺疗法 (ADT) 的癌症。在一些实施方案中,利用骨扫描和计算机断层扫描 (CT) 或磁共振成像 (MRI) 扫描对非转移性去势敏感性前列腺癌进行评估。如本文所用,术语“CRPC”是指去势难治性前列腺癌。CRPC是尽管为前列腺癌细胞的生长提供能量的雄激素受到抑制,然而仍继续生长的前列腺癌。

[0077] 术语“转移性去势难治性前列腺癌”是指已转移到人体的其它部位的去势难治性前列腺癌。

[0078] 转移性去势敏感性前列腺癌 (CSPC) 是指仍响应睾酮抑制疗法的前列腺癌。

[0079] 如本文所用,术语“NM-CRPC”是指非转移性去势难治性前列腺癌。在一些实施方案中,使用骨扫描和计算机断层扫描 (CT) 或磁共振成像 (MRI) 扫描对NM-CRPC进行评价。

[0080] 术语“未经化学疗法的转移性去势难治性前列腺癌”是指先前未使用化疗药治疗的转移性去势难治性前列腺癌。

[0081] 术语“经醋酸阿比特龙加泼尼松治疗后的转移性去势难治性前列腺癌”是指已使用醋酸阿比特龙治疗的转移性去势难治性前列腺癌。

[0082] 术语“高风险NM-CRPC”是指患有NM-CRPC的男性发生转移的概率高。在一些实施方案中,转移发展的高风险被定义为前列腺特异性抗原倍增时间 (PSADT) <20个月、<19个月、<18个月、<17个月、<16个月、<15个月、<14个月、<13个月、<12个月、<11个月、<10个月、<9个月、<8个月、<7个月、<6个月、<5个月、<4个月、<3个月、<2个月或<1个月。在一些实施方案中,转移发展的高风险被定义为前列腺特异性抗原倍增时间 (PSADT) <10个月。在一些实施方案中,转移发展的高风险被定义为具有局部区域复发(例如,原发性肿瘤床、膀胱颈、吻合区、盆腔淋巴结)。

[0083] 如本文所用,术语“共同施用”等涵盖向单个患者施用所选择的治疗剂,并且旨在包括将这些药剂通过相同或不同的施途径或在相同或不同的时间施用的治疗方案。

[0084] 如本文所用,术语“药物组合”是指产生自多于一种活性成分的混合或组合并且包括活性成分的固定和非固定组合两者的产物。术语“固定组合”意指活性成分例如阿帕鲁胺和助剂均以单个单位或单个剂型的形式同时施用于患者。术语“非固定组合”是指活性成分例如阿帕鲁胺和助剂作为单独的单位或单独的剂型同时、并发或顺序地施用于患者,无特

定居间时间限制,其中此类施用在男性体内提供安全且有效水平的两种活性成分。后者还适用于鸡尾酒疗法,例如三种或更多种活性成分的施用。

[0085] 术语“FDHT-PET”是指18F-16P-氟-5a-二氢睾酮正电子发射断层显像,它是使用基于二氢睾酮的示踪剂的技术,允许对患者体内的配体与雄激素受体的结合进行视觉评估。可使用该技术评估雄激素受体导向疗法的药效学。

[0086] 术语“连续每天给药日程表”是指对于特定治疗剂没有任何药物假期的情况下施用该特定治疗剂。在一些实施方案中,特定治疗剂的连续每天给药日程表包括在每一天大致相同的时间每天施用特定治疗剂。

[0087] 术语“治疗”(treat和treatment)是指对患有病理性病症的患者的治疗,并且指通过杀死癌细胞缓解该病症的效果,并且还指导致病症进展被抑制的效果,并且包括进展速率的减缓、进展速率的终止、病症的改善和病症的治愈。作为预防性措施的治疗(即预防)也包括在内。除非另外指明,否则术语“治疗”是指所述效果的全部效果,但在其他实施方案中,该术语也可指所述效果中的任一种效果,或排除至少一种效果。

[0088] 术语“无转移生存期”或“MFS”是指在研究中已在无癌症扩散的情况下生存规定的一段时间或未死亡的受试者的百分比。MFS通常被报告为在研究中从开始登记、随机化或治疗起的时间。MFS是针对个体或研究群体报告。在用抗雄激素治疗CRPC的情形下,无转移生存期的延长是相比于用安慰剂治疗而言,在无癌症扩散或死亡(以先发生者为准)的情况下观测到的额外时间。在一些实施方案中,无转移生存期的延长为约1个月、约2个月、约3个月、约4个月、约5个月、约6个月、约7个月、约8个月、约10个月、约11个月、约12个月、约13个月、约14个月、约15个月、约16个月、约17个月、约18个月、约19个月、约20月、或大于20个月。在一些实施方案中,施用安全且有效量的抗雄激素提供男性人类的无转移生存期的延长,任选地其中无转移生存期的延长是相对于患有非转移性去势难治性前列腺癌的男性人类群体的平均生存率而言,所述群体用安慰剂进行治疗。在一些实施方案中,无转移生存期是指从随机化到BICR确认的骨或软组织远处转移或因任何原因导致的死亡(以先发生者为准)的首次证据的时间。

[0089] 术语“转移时间”是从随机化到示出BICR确认的放射摄影术可检测的骨或软组织远处转移的首次证据的扫描时间的时间。在一些实施方案中,施用安全且有效量的抗雄激素提供改善的抗肿瘤活性,如通过转移时间(TTM)所测量。

[0090] 术语“放射摄影学无进展生存期”是从随机化到首次基于成像记录的进行性疾病或死亡的时间,以先出现者为准。如果受试者患有通过计算机断层摄影术或磁共振成像测量的软组织病变的进展或骨扫描上的新病变,则认为受试者患有放射摄影学进行性疾病。

[0091] 术语“无进展生存期”基于RECIST v1.1并且定义如下:对于具有至少一个可测量病灶的受试者,进行性疾病被定义为靶病灶的直径总和增加至少20%,以研究的最小总和作为参考(如果基线总和为研究的最小值,这包括基线总和)。除了20%的相对增加之外,总和还必须表现出至少5mm的绝对增加。此外,一个或多个新病灶的出现也被视为进展。对于在CT或MRI扫描中仅观察到不可测量的疾病的受试者,明确的进展(代表总体疾病状态变化)或一个或多个新病灶的出现被视为进展。对于通过骨扫描检测到的新骨病灶,需要第二种成像模式(例如CT或MRI)来确认进展。在一些实施方案中,施用安全且有效量的抗雄激素提供改善的抗肿瘤活性,如通过无进展生存率所测量。

[0092] 术语“前列腺癌特定生存期”被定义为从随机化到归因于前列腺癌的死亡日期的时间。

[0093] 术语“PFS2”意指从初始研究随机化到第2次疾病进展或因任何原因导致的死亡的时间。

[0094] 术语“症状进展时间”被定义为以下任一种情况从随机化到记录在CRF中的时间(以较早发生者为准): (1) 骨骼相关事件(SRE)的发展:病理骨折,脊髓压迫,或需要骨进行外科手术干预或放射治疗; (2) 需要启动新的全身性抗癌疗法的疾病相关症状的疼痛进展或恶化;或 (3) 因需要外科手术干预或放射疗法的局部肿瘤进展导致的临床显著症状的发展。在一些实施方案中,施用安全且有效量的抗雄激素提供改善的抗肿瘤活性,如通过症状进展时间所测量。

[0095] 术语“疼痛进展时间”被定义为从随机化到疼痛进展的时间(在简易疼痛评估量表[BPI-SF]中在两次连续评估间隔 ≥ 3 周时观察到最严重疼痛强度距基线平均增加2个点,并且在阿片类药物一直未减少的患者中平均最严重疼痛评分 > 4 ,或在未接受长期阿片类药物的患者中平均最严重疼痛评分 > 4 ,以先发生者为准)。BPI-SF最严重疼痛(项目3)用于疼痛进展终点时间。评分在0至10的范围内,并且评分越低表示疼痛强度的水平越低;变化2是最不重要的差异。

[0096] 术语“骨骼相关事件(SRE)时间”被定义为从随机化日期到首次观察到SRE(症状病理骨折、脊髓压迫、骨放射或骨外科手术)日期的时间。

[0097] 术语“长期使用阿片类药物时间”被定义为从随机化日期到首次确认长期使用阿片类药物日期的时间。长期使用阿片类药物被定义为口服施用阿片类止痛药 ≥ 3 周或施用非口服制剂 ≥ 7 天。对于在研究入选时已经接受阿片类药物的患者而言,长期使用阿片类药物被定义为阿片类止痛药的总日剂量增加 $\geq 30\%$,口服施用持续 ≥ 3 周或施用非口服制剂持续 ≥ 7 天。根据需要(例如,不固定或预定剂量)施用阿片类止痛药或延长使用阿片类药物用于除患者前列腺癌之外的治疗,不需要中止研究治疗。

[0098] 术语“症状局部进展时间”被定义为从随机化日期到症状局部进展日期的时间,以先发生者为准。症状局部进展的示例包括但不限于尿路梗阻或膀胱出口梗阻。

[0099] 术语“ECOG PS等级劣化时间”被定义为从随机化日期到ECOG PS等级首次劣化日期的时间(被定义为ECOG PS等级恶化至少1点)。

[0100] 术语“总体生存期”被定义为从随机化到因任何原因导致的死亡日期的时间。在分析时生存的受试者的生存数据在其生存的最后已知日期进行审查。此外,对于没有基线后信息生存的受试者,在随机化日期对数据进行审查;对于失去随访或撤销同意的受试者,在其生存的最后已知日期对数据进行审查。在一些实施方案中,施用安全且有效量的抗雄激素提供改善的抗肿瘤活性,如通过总体生存期所测量。

[0101] 术语“细胞毒性化学疗法时间”被定义为从随机化到记录新细胞毒性化学疗法的时间。

[0102] 术语“第一后续治疗的无进展生存期(PFS2)”被定义为在第二后续抗癌治疗开始之前的第一后续抗癌治疗期间从随机化到研究人员评估的疾病进展(PSA、放射摄影、症状或任何组合)或死亡(任何原因)的时间,以先发生者为准。

[0103] 术语“PSA进展时间”被定义为基于前列腺癌工作组2标准的从随机化到PSA进展日

期的时间 (Scher HI 等人, J Clin Oncol, 2008 年, 第 26 卷, 第 1148-1159 页)。

[0104] 术语“第二无进展生存期时间”被定义为从随机化到当患者正接受前列腺癌的第一次后续疗法时第一次发生研究人员确定的疾病进展 (PSA 进展、成像上进展或临床进展) 或因任何原因导致的死亡 (以先发生者为准) 的时间。

[0105] 在已知无进展的最后日期或死亡日期对后续治疗之后未记录进展的受试者的进展数据进行审查。在一些实施方案中, 施用安全且有效量的抗雄激素提供改善的抗肿瘤活性, 如通过第一后续治疗的无进展生存期所测量。

[0106] 根据前列腺癌工作组 (PCWG2) 标准, 在 MFS 的初步分析时评估前列腺特异性抗原反应和 PSA 进展时间。PSA 进展时间被计算为从随机化到满足根据 PCWG2 的 PSA 进展标准时的时间。

[0107] 如本文所用, 术语“安慰剂”意指施用不合第二代抗雄激素的药物组合物。在治疗转移性去势敏感性前列腺癌的情形下, 被施用抗雄激素或安慰剂的男性将需要通过共同施用 GnRH 激动剂/拮抗剂或通过睾丸切除术而继续维持睾酮的去势水平。

[0108] 如本文所用, 术语“生存益处”是指从施用药物试验的随机化时间到死亡, 患者生存率的增加。在一些实施方案中, 生存益处为约 1、约 2、约 3、约 4、约 5、约 6、约 7、约 8、约 9、约 10、约 15、约 20、约 25、约 30、约 35、约 40、约 45、约 50、约 55、约 60、约 80、约 100 个月或大于 100 个月。

[0109] 如本文所用, 术语“与疾病进展相关症状的延迟”是指从施用药物试验的随机化时间开始, 症状诸如疼痛、尿路梗阻和生活品质考虑因素的发展时间增加。

[0110] 术语“随机化”当涉及临床试验时是指当患者被确认适合进行临床试验并且被分配到治疗组的时间。

[0111] 术语“试剂盒”和“制造的制品”作为同义词使用。

[0112] 术语“受试者”和“患者”以及“人”可互换使用。

[0113] 施用途径和药物组合物

[0114] 本文所述的治疗剂以任何合适的方式或合适的制剂施用。合适的治疗剂施用途径包括但不限于口服或肠胃外 (例如, 静脉内、皮下、肌内) 给药途径。所有制剂均为适于施用到人的剂量。药物组合物的概述可见于以下文献中, 例如: Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第 19 版 (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington: Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. 和 Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Dekker, New York, N.Y., 1980; 以及 Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 第七版 (Lippincott Williams & Wilkins 1999), 这些公开内容以引用方式并入本文。

[0115] 着眼于安全性的研究还寻求识别可能因暴露于药物而引起的任何潜在不利影响。当在适当情况下测试时, 诸如在严格控制的临床试验中, 通常通过确定活性药物成分是否表现出优于安慰剂或其它干预的健康益处来测量功效。

[0116] 除非另外指明, 否则如本文所用, 术语“有效量”或“治疗有效量”是指治疗潜在疾病或病症 (包括停止或减慢疾病或病症的进展) 所施用的抗雄激素的量。

[0117] 如本文所用, 关于制剂、组合物或成分的术语“可接受的”是指该制剂、组合物或成

分对被治疗的男性人类的总体健康的有益效果在任何存在程度上基本上胜过其有害效果。

[0118] 在一些实施方案中,抗雄激素以固体口服剂型存在。在一些实施方案中,抗雄激素被配制为口服剂型、单位口服剂型或固体剂型(例如胶囊、片剂或丸剂)。在一些实施方案中,例如,抗雄激素被配制为片剂。在一些实施方案中,抗雄激素为4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺。在一些实施方案中,抗雄激素为4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代-2-硫代咪唑烷-1-基)-2-氟-N-甲基苯甲酰胺。在一些实施方案中,抗雄激素为4-[7-[4-氰基-3-(三氟甲基)苯基]-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺。在一些实施方案中,抗雄激素为N-{(2S)-1-[3-(3-氯-4-氰基苯基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基}-5-(1-羟乙基)-1H-吡唑-3-甲酰胺。制剂还可包含这些材料中的两种或更多种材料的组合。含有抗雄激素的固体口服剂型可作为如W02014113260和CN104857157中所公开的软凝胶胶囊提供,这些专利中的每一篇专利以引用方式并入本文;或者作为如W02016090098、W02016090101、W02016090105和W02014043208中所公开的片剂提供,这些专利中的每一篇专利以引用方式并入本文。适于制备本发明的固体口服剂型的技术描述于以下文献中: Remington:Pharmaceutical Sciences,第18版,AR.Gennaro编辑,1990年,第89章;以及 Remington:The Science,and Practice of Pharmacy,第21版,2005年,第45章。

[0119] 在某些实施方案中,抗雄激素以固体单位剂型和适于口服施用的固体单位剂型存在。单位剂型可含有每单位剂型约10mg、20mg、30mg、40mg、50mg、60mg、70mg、80mg、90mg、100mg、110mg、120mg、130mg、140mg、150mg、160mg、170mg、180mg、190mg、200mg、210mg、220mg或240mg的抗雄激素,或由这些值中的两个值限定的范围内的量的抗雄激素。

[0120] 为了制备本发明的药物组合物,根据常规的药物配混技术,可将活性药物成分与药用载体紧密混合,根据施用(如口服或肠胃外施用)所需的制剂形式,该载体可采取多种形式。合适的药学上可接受的载体是本领域所熟知的。有关这些药学上可接受的载体中的一些的描述可在American Pharmaceutical Association和Pharmaceutical Society of Great Britain出版的The Handbook of Pharmaceutical Excipients中找到。

[0121] 在固体口服制剂诸如例如用于重构或吸入的干粉、颗粒剂、胶囊剂、囊片、软胶囊剂、丸剂和片剂(各自包括立即释放、定时释放和持续释放制剂)中,合适的载体和添加剂包括但不限于稀释剂、制粒剂、润滑剂、粘结剂、助流剂、崩解剂等。由于其在给药方面的方便性,片剂和胶囊剂代表了最有利的口服单位剂型,在这种情况下显然采用固体药用载体。如果需要,片剂可通过标准技术包糖衣、包明胶衣、包膜衣或包肠溶衣。

[0122] 优选地,这些组合物呈单位剂型,诸如片剂、丸剂、胶囊剂、用于重构或吸入的干粉剂、颗粒剂、锭剂、无菌溶液剂或混悬剂、定量气雾剂或液体喷剂、滴剂或栓剂,供经口施用、经鼻施用、舌下施用、眼内施用、透皮施用、直肠施用、阴道施用、干粉吸入器施用或其它吸入或吹入途径施用。

[0123] 通过常规制剂技术制造这些制剂。为制备固体药物组合物诸如片剂,将主要活性成分与药用载体如常规的制片成分诸如稀释剂、粘结剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂、抗粘剂和助流剂混合。合适的稀释剂包括但不限于淀粉(即,玉米、小麦或马铃薯淀粉,可为水解的)、乳糖(颗粒状的、喷雾干燥的或无水的)、蔗糖、蔗糖基稀释剂(甜食的糖;蔗糖加上约7重量%至10重量%的转化糖;蔗糖加上约3重量%的改性糊精;蔗糖加转化糖、约4重量%的转

化糖、约0.1重量%至0.2重量%的玉米淀粉以及硬脂酸镁)、右旋糖、肌醇、甘露糖醇、山梨糖醇、微晶纤维素(即,得自FMC公司的AVICEL微晶纤维素)、磷酸二钙、二水合硫酸钙、三水合乳酸钙等。合适的粘结剂和粘合剂包括但不限于阿拉伯树胶、瓜耳胶、黄蓍胶、蔗糖、明胶、葡萄糖、淀粉和纤维素(即甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素等)、水溶性或水分散性粘结剂(如藻酸及其盐、硅酸镁铝、羟乙基纤维素[即,得自Hoechst Celanese的TYLOSE]、聚乙二醇、多糖酸、膨润土、聚乙烯吡咯烷酮、聚甲基丙烯酸酯和预胶凝淀粉)等。合适的崩解剂包括但不限于淀粉(玉米、马铃薯等)、羧甲基淀粉钠、预胶凝淀粉、粘土(硅酸镁铝)、纤维素(如交联羧甲基纤维素钠和微晶纤维素)、藻酸盐、预胶凝淀粉(即玉米淀粉等)、树胶(即琼脂、瓜耳胶、刺槐豆胶、刺梧桐树胶(karaya)、果胶和黄蓍胶)、交联的聚乙烯基吡咯烷酮等。合适的润滑剂和抗粘剂包括但不限于硬脂酸盐(硬脂酸镁、硬脂酸钙和硬脂酸钠)、硬脂酸、滑石、蜡、stearowet、硼酸、氯化钠、DL-亮氨酸、carbowax 4000、carbowax 6000、油酸钠、苯甲酸钠、乙酸钠、十二烷基硫酸钠、十二烷基硫酸镁等。合适的助流剂包括但不限于滑石、玉米淀粉、二氧化硅(即,得自Cabot的CAB-O-SIL二氧化硅、得自W.R.Grace/Davison的SYLOID二氧化硅和得自Degussa的AEROSIL二氧化硅)等。可向可咀嚼的固体剂型中加入甜味剂和香味剂以改善该口服剂型的适口性。此外,可向固体剂型添加或涂布着色剂和涂布剂以便易于识别药物或出于美学目的。这些载体与药物活性物质配制在一起,以提供具有治疗释药特征的药物活性物质的精确、适宜剂量。

[0124] 本发明的一个方面是包含抗雄激素的固体分散体。存在用于制备本发明的固体分散体的多种技术,包括熔融挤塑(例如热熔挤塑)、喷雾干燥和溶液蒸发,尤其是热熔挤塑和喷雾干燥,优选的是喷雾干燥。本发明的一个方面是由如本文所述的固体分散体组成的颗粒。在本发明的一个方面,如本文所述的颗粒可通过如下方式获得,具体地通过如下方式获得:将通常包含抗雄激素(更具体地包含ARN-509)和合适溶剂中的HPMCAS的混合物喷雾干燥。在一个方面,颗粒可通过熔融挤塑获得,具体地通过熔融挤塑获得。

[0125] HPMCAS或羟丙基甲基纤维素乙酸琥珀酸酯或羟丙基纤维素乙酸琥珀酸酯(CAS号71138-97-1)是羟丙基甲基纤维素的乙酸酯和单琥珀酸酯的混合物(IUPAC名称:纤维素、2-羟丙基甲基醚、乙酸酯、氢化丁二酸酯)。可存在基于取代度/取代率(乙酰基含量、琥珀酰基含量)和粒度(微粉化的和颗粒状的)区分的不同等级。在本发明的一个方面,具有ARN-509的分散体中的HPMCAS是HPMCAS LG(颗粒级)或HPMCASLF(微粉级)(Shin-Etsu Chemical株式会社),具体地是HPMCAS LG。

[0126] 适用于本文提供的药物组合物的粘结剂包括但不限于淀粉、纤维素及其衍生物(例如,乙基纤维素、乙酸纤维素、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素)、聚乙烯吡咯烷酮以及它们的混合物。

[0127] 适用于本文提供的药物组合物的填料的示例包括但不限于微晶纤维素、粉末状纤维素、甘露糖醇、乳糖、磷酸钙、淀粉、预先胶凝化的淀粉以及它们的混合物。

[0128] 药物组合物中的粘结剂或填料通常以药物组合物或剂型的约50重量%至约99重量%存在。

[0129] 崩解剂可用于组合物中以提供在暴露于水性环境时崩解的片剂。包含过多崩解剂的片剂可能在存放期间崩解,而包含过少崩解剂的那些可能不以所需速率或在所需条件下崩解。因此,应使用不会不利地改变活性成分的释放的既不太多也不太少的足量崩解剂来

形成固体口服剂型。所用的崩解剂的量根据制剂的类型而变化,并且对于本领域的普通技术人员是容易识别的。典型的药物组合物包含约0.5重量%至约15重量%的崩解剂,具体地讲是约1重量%至约5重量%的崩解剂。可用于本文提供的药物组合物的崩解剂包括但不限于交联羧甲基纤维素钠、交联聚乙烯吡咯烷酮、羧甲淀粉钠、马铃薯或木薯淀粉、预先胶凝化的淀粉、其他淀粉、其他纤维素、树胶以及它们的混合物。

[0130] 可用于本文提供的药物组合物的润滑剂包括但不限于硬脂酸钙、硬脂酸镁、矿物油、轻质矿物油、甘油、山梨糖醇、聚乙二醇、其他二醇、硬脂酸、月桂基硫酸钠、硬脂富马酸钠、滑石粉、氢化植物油(例如花生油、棉籽油、向日葵油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油)、硬脂酸锌、油酸乙酯、月桂酸乙酯、琼脂以及它们的混合物。润滑剂通常以小于其所掺入的药物组合物或剂型的约1重量%的量使用。

[0131] 压片制剂可任选地包膜衣以提供颜色、光保护和/或掩味。还可对片剂进行包衣,以调节胃肠道中释放的发生和/或速率,从而优化或最大化患者对API的生物暴露。

[0132] 硬胶囊制剂可通过将阿帕鲁胺或恩杂鲁胺的共混物或制粒填充到由例如明胶或羟丙甲纤维素组成的壳中来制备。

[0133] 可制备软凝胶胶囊制剂。

[0134] 旨在口服的药物组合物可根据本文所述的方法以及本领域已知的用于制备药物组合物的其它方法,由上述固体分散体制剂和共混材料制备。此类组合物还可包含一种或多种选自甜味剂、调味剂、着色剂和防腐剂的试剂,以提供药学上美观且可口的制剂。

[0135] 片剂可包含与适于制备片剂的无毒性药用赋形剂混合的活性成分。这些赋形剂可为例如惰性稀释剂、制粒和崩解剂、粘合剂、助流剂、润滑剂和抗氧化剂,例如没食子酸丙酯、丁基羟基茴香醚和丁基羟基甲苯。片剂可无包衣,或者它们可包膜衣,以改变外观或可涂覆有功能性包衣以延迟在胃肠道中的崩解和吸收,由此在较长时间段内提供持续作用。

[0136] 用于口服的组合物也可提供为胶囊(例如硬明胶),其中活性成分与惰性固体稀释剂例如碳酸钙、磷酸钙或高岭土混合;或提供为软明胶胶囊,其中活性成分与液体或半固体例如花生油、液体石蜡、分馏甘油酯、表面活性剂或橄榄油混合。水性混悬剂包含与适于制造水性混悬剂的赋形剂混合的活性物质。适于通过添加水来制备水性混悬剂的可分散的粉剂和颗粒剂提供了与分散剂或润湿剂、悬浮剂以及一种或多种防腐剂混合的活性成分。在本发明的某些实施方案中,本发明的药物组合物包含以下浓度的稀释剂体系、崩解剂、盐、润滑剂、助流剂和膜包衣:分别从约3%重量/重量至约58%重量/重量、从约4%重量/重量至约20%重量/重量、从约4%重量/重量至约20%重量/重量、从约0.5%重量/重量至约4%重量/重量、从约0%重量/重量至约2%重量/重量,以及从约1%重量/重量至约5%重量/重量,或者分别为从约18%重量/重量至约40%重量/重量、从约7%重量/重量至约15%重量/重量、从约7%重量/重量至约18%重量/重量、从约1.0%重量/重量至约3.0%、从约0.1%重量/重量至约1.0%重量/重量以及从约2.0%重量/重量至约4.0%重量/重量。在某些实施方案中,将固体分散体制剂与稀释剂、一种或多种崩解剂、润滑剂和助流剂共混。示例性共混组合物或口服剂型包括甘露糖醇、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、氯化钠、胶态二氧化硅、硬脂酰富马酸钠和硬脂酸镁。

[0137] 崩解剂可以约4%重量/重量至约20%重量/重量或约7%重量/重量至约15%重量/重量的浓度存在。还可存在盐,其可为氯化钠、氯化钾或它们的组合。盐和崩解剂的组合

以最终药物组合物的约5%重量/重量至约35%重量/重量的浓度存在。

[0138] 在某些实施方案中,片芯的非活性成分为:胶态无水二氧化硅、交联羧甲基纤维素钠、羟丙基甲基纤维素-乙酸琥珀酸酯、硬脂酸镁、微晶纤维素和硅化微晶纤维素。在其它实施方案中,片剂成品具有由以下赋形剂组成的膜包衣:氧化铁黑、氧化铁黄、聚乙二醇、聚乙烯醇、滑石粉和二氧化钛。

[0139] 在其它实施方案中,单个单位剂量的药物组合物包含约60mg阿帕鲁胺、由其组成或基本上由其组成。在一些实施方案中,将多剂量的包含约60mg阿帕鲁胺、由其组成或基本上由其组成的单个单位剂量药物组合物(例如,4个多单位剂型或单独单位剂型)施用于人。阿帕鲁胺的每天总剂量可为约240mg/天。

[0140] 在一些实施方案中,单个单位剂量的药物组合物包含约40mg恩杂鲁胺、由其组成或基本上由其组成。在一些实施方案中,将多剂量的包含约40mg恩杂鲁胺、由其组成或基本上由其组成的单个单位剂量药物组合物(例如,4个多单位剂型或单独单位剂型)施用于人。恩杂鲁胺的每天总剂量可为约160mg/天。

[0141] 在另外的实施方案中,单个单位剂量的药物组合物包含约300mg达罗鲁胺、由其组成或基本上由其组成。在一些实施方案中,将多剂量的包含约300mg达罗鲁胺、由其组成或基本上由其组成的单个单位剂量药物组合物(例如,2个多单位剂型或单独单位剂型)施用于人。达罗鲁胺的每天总剂量可为约600mg/天两次。达罗鲁胺的每天总剂量可为约1200mg/天。

[0142] 所有口服施用的制剂为适于这种施用的剂型。

[0143] 给药方法和治疗方案

[0144] 在一个方面,本文提供了在男性人类中治疗转移性去势敏感性前列腺癌的方法,该方法包括以下步骤、由以下步骤组成或基本上由以下步骤组成:向患有转移性去势敏感性前列腺癌的男性人类施用治疗有效量的抗雄激素,其中抗雄激素是以下物质中的至少一者:4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺、4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代-2-硫代咪唑烷-1-基)-2-氟-N-甲基苯甲酰胺、4-[7-[4-氰基-3-(三氟甲基)苯基]-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺或N-{(2S)-1-[3-(3-氯-4-氰基苯基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基}-5-(1-羟乙基)-1H-吡唑-3-甲酰胺。在以下公开内容中,“治疗转移性去势敏感性前列腺癌的方法”可另选地叙述为“治疗患有转移性去势敏感性前列腺癌的男性人类的方法”。为了简明起见,未分析每种可能的替代方案,但认为每种替代方案被单独考虑,好像被完整描述一样。

[0145] 本文还公开了用于在男性人类中治疗转移性去势敏感性前列腺癌的方法,该方法由以下步骤组成或基本上由以下步骤组成:向患有转移性去势敏感性前列腺癌的男性人类施用治疗有效量的抗雄激素,其中抗雄激素是以下物质中的一者或多者:4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺、4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代-2-硫代咪唑烷-1-基)-2-氟-N-甲基苯甲酰胺、4-[7-[4-氰基-3-(三氟甲基)苯基]-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺或N-{(2S)-1-[3-(3-氯-4-氰基苯基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基}-5-(1-羟乙基)-1H-吡唑-3-甲酰胺。

[0146] 在本文所述的另一个方面,相对于患有转移性去势敏感性前列腺癌的男性人类对比群体的总体生存率,抗雄激素的施用使男性人类的总体生存期延长,所述对比群体已联合雄激素剥夺疗法施用安慰剂,所述安慰剂已在施用抗雄激素之前或期间施用。在其他实施方案中,比较群体未经治疗。在本文所述的另一个方面,相对于患有转移性去势敏感性前列腺癌的男性人类对比群体的总体生存率,抗雄激素的施用使男性人类的总体生存期延长,所述对比群体已施用雄激素剥夺疗法。在某些实施方案中,相对于患有转移性去势敏感性前列腺癌的男性人类对比群体的总体生存率,抗雄激素的施用使男性人类的总体生存期延长,所述对比群体未接受治疗。在某些实施方案中,相对于患有转移性去势敏感性前列腺癌的男性人类对比群体的总体生存率,抗雄激素的施用使男性人类的总体生存期延长,所述对比群体已连同或未连同雄激素剥夺疗法施用第一代抗雄激素。在一些实施方案中,施用抗雄激素的群体和比较群体两者先前均已通过相同或相似的先前治疗方案进行治疗。

[0147] 在另外的实施方案中,相对于患有转移性去势敏感性前列腺癌的男性人类对比群体的无进展生存率,抗雄激素的施用使男性人类的无进展生存期延长,所述对比群体已联合雄激素剥夺疗法施用安慰剂。在本文所述的另一个方面,相对于患有转移性去势敏感性前列腺癌的男性人类对比群体的无进展生存率,抗雄激素的施用使男性人类的无进展生存期延长,所述对比群体先前已施用雄激素剥夺疗法。在某些实施方案中,相对于患有转移性去势敏感性前列腺癌的男性人类对比群体的无进展生存率,抗雄激素的施用使男性人类的无进展生存期延长,所述对比群体先前未接受治疗。在某些实施方案中,相对于患有转移性去势敏感性前列腺癌的男性人类对比群体的无进展生存率,抗雄激素的施用使男性人类的无进展生存期延长,所述对比群体先前已连同或未连同雄激素剥夺疗法施用第一代抗雄激素。同样,在优选的实施方案中,施用抗雄激素的群体和比较群体两者先前均已经历过相同或相似的先前治疗方案。

[0148] 在一个方面,本文描述了治疗转移性去势敏感性前列腺癌的方法,该方法包括以下步骤、由以下步骤组成或基本上由以下步骤组成:向患有转移性去势敏感性前列腺癌的男性人类施用治疗有效量的抗雄激素,其中抗雄激素口服施用。在一些实施方案中,抗雄激素每天施用。在一些实施方案中,抗雄激素每天施用两次。在一些实施方案中,抗雄激素每天施用三次。在一些实施方案中,抗雄激素每天施用四次。在一些实施方案中,抗雄激素隔天施用。在一些实施方案中,抗雄激素每周施用。在一些实施方案中,抗雄激素每周施用两次。在一些实施方案中,抗雄激素隔周施用。在一些实施方案中,抗雄激素按连续每天给药日程表口服施用。

[0149] 在一个实施方案中,需要的剂量适宜地以同时(或在短的一段时间)或以适当的间隔,例如两个、三个、四个或更多个亚剂量/天施用的单次剂量或分次剂量提供。在一些实施方案中,抗雄激素以同时(或在短时间段内)施用的分剂量方便地提供,每天一次。在一些实施方案中,抗雄激素以相等份量施用的分剂量方便地提供,每天两次。在一些实施方案中,抗雄激素以相等份量施用的分剂量方便地提供,每天三次。在一些实施方案中,抗雄激素以相等份量施用的分剂量便利地提供,每天四次。

[0150] 在某些实施方案中,期望的剂量可在一整天内以1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个分单位剂量递送,使得在一整天内通过分单位剂量递送的抗雄激素的总量提供总日剂量。

[0151] 在另外的实施方案中,4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,

7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺每天施用给男性人类。在其他另外的实施方案中,4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺口服施用给男性人类。在一些实施方案中,4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺按连续每天给药日程表口服施用给男性人类。

[0152] 在另外的实施方案中,4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代-2-硫代咪唑烷-1-基)-2-氟-N-甲基苯甲酰胺每天施用给男性人类。在其他另外的实施方案中,4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代-2-硫代咪唑烷-1-基)-2-氟-N-甲基苯甲酰胺口服施用给男性人类。在一些实施方案中,4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代-2-硫代咪唑烷-1-基)-2-氟-N-甲基苯甲酰胺按连续每天给药日程表口服施用给男性人类。

[0153] 在另外的实施方案中,4-[7-[4-氰基-3-(三氟甲基)苯基]-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺每天施用给男性人类。在其他另外的实施方案中,4-[7-[4-氰基-3-(三氟甲基)苯基]-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺口服施用给男性人类。在一些实施方案中,4-[7-[4-氰基-3-(三氟甲基)苯基]-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺按连续每天给药日程表口服施用给男性人类。

[0154] 在另外的实施方案中,N-{(2S)-1-[3-(3-氯-4-氰基苯基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基}-5-(1-羟乙基)-1H-吡唑-3-甲酰胺每天施用给男性人类。在其他另外的实施方案中,N-{(2S)-1-[3-(3-氯-4-氰基苯基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基}-5-(1-羟乙基)-1H-吡唑-3-甲酰胺口服施用给男性人类。在一些实施方案中,N-{(2S)-1-[3-(3-氯-4-氰基苯基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基}-5-(1-羟乙基)-1H-吡唑-3-甲酰胺按连续每天给药日程表口服施用给男性人类。

[0155] 在一些实施方案中,抗雄激素是第二代抗雄激素。在某些实施方案中,抗雄激素是恩杂鲁胺、阿帕鲁胺、RD-162或达罗鲁胺。在一些实施方案中,抗雄激素是阿帕鲁胺。在一些实施方案中,抗雄激素是恩杂鲁胺。在一些实施方案中,抗雄激素是RD-162。在一些实施方案中,抗雄激素是达罗鲁胺。

[0156] 一般来讲,用于治疗本文所述的人类疾病或病症的抗雄激素的剂量通常在10mg/天至1000mg/天的范围内。在一些实施方案中,抗雄激素以约30mg/天至约1200mg/天的剂量口服施用给人类。在一些实施方案中,抗雄激素以约30mg/天至约600mg/天的剂量口服施用给人类。在一些实施方案中,抗雄激素以约30mg/天、约60mg/天、约90mg/天、约120mg/天、约160mg/天、约180mg/天、约240mg/天、约300mg/天、约390mg/天、约480mg/天、约600mg/天、约780mg/天、约960mg/天或约1200mg/天的剂量口服施用给人类。

[0157] 在某些实施方案中,用于治疗本文所述的人类疾病或病症的抗雄激素的剂量可在30mg/天至40mg/天、40mg/天至50mg/天、50mg/天至60mg/天、60mg/天至70mg/天、70mg/天至80mg/天、80mg/天至90mg/天、90mg/天至100mg/天、100mg/天至120mg/天、120mg/天至140mg/天、140mg/天至160mg/天、160mg/天至180mg/天、180mg/天至200mg/天、200mg/天至220mg/天、220mg/天至240mg/天、240mg/天至260mg/天、260mg/天至280mg/天、280mg/天至300mg/天、300mg/天至320mg/天、320mg/天至340mg/天、340mg/天至360mg/天、360mg/天至

380mg/天、380mg/天至400mg/天、400mg/天至420mg/天、420mg/天至440mg/天、440mg/天至460mg/天、460mg/天至480mg/天的范围内,或由这些范围中的两个或更多个值限定的任何范围内,或为在这些范围内引用的任何单独值。

[0158] 在一些实施方案中,用于治疗本文所述的人类疾病或病症的抗雄激素的剂量可在0.3mg/kg/天至0.4mg/kg/天、0.4mg/kg/天至0.5mg/kg/天、0.5mg/kg/天至0.6mg/kg/天、0.6mg/kg/天至0.7mg/kg/天、0.7mg/kg/天至0.8mg/kg/天、0.8mg/kg/天至0.9mg/kg/天、0.9mg/kg/天至1mg/kg/天、1mg/kg/天至1.2mg/kg/天、1.2mg/kg/天至1.4mg/kg/天、1.4mg/kg/天至1.6mg/kg/天、1.6mg/kg/天至1.8mg/kg/天、1.8mg/kg/天至2mg/kg/天、2mg/kg/天至2.2mg/kg/天、2.2mg/kg/天至2.4mg/kg/天、2.4mg/kg/天至2.6mg/kg/天、2.6mg/kg/天至2.8mg/kg/天、2.8mg/kg/天至3.0mg/kg/天、3.0mg/kg/天至3.2mg/kg/天、3.2mg/kg/天至3.4mg/kg/天、3.4mg/kg/天至3.6mg/kg/天、3.6mg/kg/天至3.8mg/kg/天、3.8mg/kg/天至4.0mg/kg/天、4.0mg/kg/天至4.2mg/kg/天、4.2mg/kg/天至4.4mg/kg/天、4.4mg/kg/天至4.6mg/kg/天、4.6mg/kg/天至4.8mg/kg/天的范围内,或由这些范围中的两个或更多个值限定的任何范围内,或为这些范围内引用的任何单独值。

[0159] 在另外的实施方案中,4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺以约30mg/天至约480mg/天的剂量口服施用给男性人类。在其他另外的实施方案中,4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺以约180mg/天至约480mg/天的剂量口服施用给男性人类。在某些实施方案中,4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺以下列剂量口服施用给男性人类:(a) 约30mg/天;(b) 约60mg/天;(c) 约90mg/天;(d) 约120mg/天;或(d) 约240mg/天。在一些实施方案中,4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺以约240mg/天的剂量口服施用给男性人类。

[0160] 在一些实施方案中,如果男性人类经历大于或等于3级毒性,则4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺的剂量降低至180mg/天。另选地或除此之外,可保持初始剂量直到毒性症状改善至小于或等于1级毒性;然后可如本文所提出的减少剂量,或以初始剂量恢复,并继续监测。在一些实施方案中,如果男性人类经历不能耐受的副作用,则4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺的剂量降低至180mg/天。在一些实施方案中,如果男性人类经历大于或等于3级毒性,则4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺的剂量降低至120mg/天。另选地或除此之外,可保持初始剂量直到毒性症状改善至小于或等于1级毒性;然后可如本文所提出的减少剂量,或以初始剂量恢复,并继续监测。在一些实施方案中,如果男性人类经历不能耐受的副作用,则4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺的剂量降低至120mg/天。

[0161] 在一些实施方案中,4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代-2-硫代咪唑烷-1-基)-2-氟-N-甲基苯甲酰胺以约160mg/天的剂量口服施用。在一些实施方案

中,施用大于160mg/天的恩杂鲁胺。

[0162] 在一些实施方案中,4-[7-[4-氰基-3-(三氟甲基)苯基]-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺以约30mg/天至约480mg/天的剂量口服施用给男性人类。在其他另外的实施方案中,44-[7-[4-氰基-3-(三氟甲基)苯基]-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺以约180mg/天至约480mg/天的剂量口服施用给男性人类。在某些实施方案中,4-[7-[4-氰基-3-(三氟甲基)苯基]-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺以下列剂量口服施用给男性人类:(a)约30mg/天;(b)约60mg/天;(c)约90mg/天;(d)约120mg/天;或(d)约240mg/天。在一些实施方案中,4-[7-[4-氰基-3-(三氟甲基)苯基]-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺以约240mg/天的剂量口服施用给男性人类。

[0163] 在一些实施方案中,N-{(2S)-1-[3-(3-氯-4-氰基苯基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基}-5-(1-羟乙基)-1H-吡唑-3-甲酰胺以约1200mg/天的剂量口服施用。在一些实施方案中,施用大于1200mg/天的N-{(2S)-1-[3-(3-氯-4-氰基苯基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基}-5-(1-羟乙基)-1H-吡唑-3-甲酰胺。

[0164] 在未观察到人疾病或病症状态改善的某些实施方案中,增加抗雄激素的每天剂量。在一些实施方案中,将每天一次的给药日程表改变为每天两次的给药日程表。在一些实施方案中,采用每天三次的给药日程表来增加施用的抗雄激素的量。

[0165] 在一些实施方案中,给予人的抗雄激素的量根据多种因素而变化,诸如但不限于疾病或病症的病状和严重程度和人的特性(例如,体重),以及所施用的特定另外治疗剂(如果适用)。

[0166] 在一些实施方案中,男性人类接受了用于治疗癌症的至少一种先前疗法,其中用于治疗癌症的先前疗法是放射疗法、外科手术干预疗法或多西他赛疗法。在一些实施方案中,男性人类未经治疗。

[0167] 在一些实施方案中,抗雄激素与雄激素剥夺疗法联合施用。在另外的实施方案中,抗雄激素与至少一种促性腺激素释放激素(GnRH)激动剂或拮抗剂联合施用。在其他另外的实施方案中,至少一种GnRH激动剂或拮抗剂为或包括亮丙瑞林、布舍瑞林、那法瑞林、组氨瑞林、戈舍瑞林、德舍瑞林、地加瑞克、奥扎瑞克、ABT-620(恶拉戈利)、TAK-385(瑞卢戈利)、EP-100、KLH-2109或曲普瑞林。

[0168] 医师可根据说明、建议和实践来开具GnRH激动剂处方。在一些实施方案中,促性腺激素释放激素激动剂或拮抗剂是亮丙瑞林。在一些实施方案中,亮丙瑞林作为积存注射以每4周约7.5mg、或每3个月22.5mg、或每4个月约30mg、或每6个月约45mg的剂量施用。在一些实施方案中,亮丙瑞林在约3天至约12个月的时间段内以约0.01mg至约200mg的亮丙瑞林施用,优选地在约3天至约12个月的时间段内以约3.6mg的亮丙瑞林施用。在一些实施方案中,促性腺激素释放激素激动剂或拮抗剂是布舍瑞林。在一些实施方案中,促性腺激素释放激素激动剂或拮抗剂是那法瑞林。在一些实施方案中,促性腺激素释放激素激动剂或拮抗剂是组氨瑞林。在一些实施方案中,促性腺激素释放激素激动剂或拮抗剂是醋酸组氨瑞林。在一些实施方案中,醋酸组氨瑞林在12个月的时间段内以约50mg的醋酸组氨瑞林或每天约50µg的醋酸组氨瑞林施用。在一些实施方案中,GnRH激动剂或拮抗剂是戈舍瑞林。在一些实施方案中,戈舍瑞林以每4周约3.6mg或每12周约10.8mg的剂量作为皮下植入物施用。在一些

实施方案中,戈舍瑞林在约28天至约3个月的时间段内以约0.01mg至约20mg的戈舍瑞林施用,优选地在约28天至约3个月的时间段内以约3.6mg至约10.8mg的戈舍瑞林施用。在一些实施方案中,GnRH激动剂或拮抗剂是德舍瑞林。在一些实施方案中,促性腺激素释放激素激动剂或拮抗剂是地加瑞林。在一些实施方案中,地加瑞林以约240mg的剂量作为皮下注射施用,然后每4周施用约80mg。在一些实施方案中,GnRH激动剂或拮抗剂是奥扎瑞克。在一些实施方案中,GnRH激动剂或拮抗剂是奥扎瑞克。在一些实施方案中,GnRH激动剂或拮抗剂是ABT-620(恶拉戈利)。在一些实施方案中,GnRH激动剂或拮抗剂是TAK-385(瑞卢戈利)。在一些实施方案中,GnRH激动剂或拮抗剂是EP-100。在一些实施方案中,GnRH激动剂或拮抗剂是KLH-2109。在一些实施方案中,促性腺激素释放激素激动剂或拮抗剂是曲普瑞林。在一些实施方案中,曲普瑞林在约1个月的时间段内以约0.01mg至约20mg的曲普瑞林施用,优选地在1个月的时间段内以约3.75mg的曲普瑞林施用。

[0169] 在某些实施方案中,抗雄激素与双侧睾丸切除术联合使用。在某些实施方案中,抗雄激素在双侧睾丸切除术之后施用。

[0170] 在其他另外的实施方案中,4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺不与以下物质共同施用:(a)作为强CYP2C8或CYP3A4抑制剂的药物;(b)主要由CYP3A4、CYP2C19或CYP2C9代谢的药物;(c)作为UDP-葡萄糖醛酸转移酶(UGT)底物的药物;或(d)作为P-糖蛋白、BCRP或OATP1B1底物的药物。在某些实施方案中,4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺不与作为强CYP2C8或CYP3A4抑制剂的药物共同施用。在某些实施方案中,4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺不与主要由CYP3A4、CYP2C19或CYP2C9代谢的药物共同施用。在某些实施方案中,4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺不与作为UDP-葡萄糖醛酸转移酶(UGT)底物的药物或(d)作为P-糖蛋白、BCRP或OATP1B1底物的药物共同施用。

[0171] 强CYP2C8抑制剂的非限制性示例是吉非罗齐。

[0172] 强CYP3A4抑制剂的非限制性示例包括博赛泼维、阿瑞匹坦、克拉霉素、考尼伐坦、葡萄柚汁、茛地那韦、洛匹那韦、伊曲康唑、咪拉地尔、酮康唑、奈法唑酮、利托那韦、泊沙康唑、奈非那韦、沙奎那韦、考尼伐坦、特拉匹韦、博赛泼维、泰利霉素、克拉霉素、伏立康唑、克霉唑、硫氮卓酮、红霉素、氟康唑、异搏定和醋竹桃霉素。

[0173] 中等到强CYP3A4诱导剂的非限制性示例包括阿伐麦布、圣约翰草、卡马西平、依法韦仑、苯妥英、依曲韦林、波生坦、蔡夫西林、利福平、莫达非尼、利福布丁和巴比妥酸盐。

[0174] 主要由CYP3A4代谢的药物的非限制性示例是咪唑烷酮。主要由CYP2C19代谢的药物的非限制性示例是奥美拉唑。主要由CYP2C9代谢的药物的非限制性示例是S-华法林。

[0175] 作为P-糖蛋白底物的药物的非限制性示例是非索非那丁。

[0176] 作为BCRP底物的药物的非限制性示例是罗苏伐他汀。

[0177] 作为OATP1B1底物的药物的非限制性示例是罗苏伐他汀。

[0178] 在另一方面,本文提供了在男性人类中治疗转移性去势敏感性前列腺癌的方法,该方法包括以下步骤、由以下步骤组成或基本上由以下步骤组成:(a)确定男性人类是否患有转移性去势敏感性前列腺癌;以及(b)向男性人类施用治疗有效量的抗雄激素以治疗转

移性去势敏感性前列腺癌,其中抗雄激素是4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺、4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代-2-硫代咪唑烷-1-基)-2-氟-N-甲基苯甲酰胺、4-[7-[4-氰基-3-(三氟甲基)苯基]-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺或N-{(2S)-1-[3-(3-氯-4-氰基苯基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基}-5-(1-羟乙基)-1H-吡唑-3-甲酰胺。

[0179] 涉及经批准的药物产品的治疗方法

[0180] 本文还提供了在男性人类中治疗转移性去势敏感性前列腺癌的方法,该方法包括以经批准的包含阿帕鲁胺的药物产品的药物产品标签中描述的量,向患有转移性去势敏感性前列腺癌的男性人类施用所述药物产品。在一些实施方案中,经批准的包含阿帕鲁胺的药物产品是ANDA药物产品、补充新药申请药物产品或505(b)(2)药物产品。在某些实施方案中,临床证明该方法是安全的和/或有效的。在某些实施方案中,临床证明该方法是安全的。在某些实施方案中,临床证明该方法是有效的。

[0181] 术语“药物产品”或“经批准的药物产品”是含有活性药物成分的产品,该活性药物成分已被政府机构(例如,食品和药物产品管理局或其他国家及地区的类似机构)批准上市用于至少一种适应症。

[0182] 类似地,“标签”或“药物产品标签”是指提供给患者的信息,该信息提供关于药物产品的相关信息。此类信息包括但不限于下列中的一者或多者:药物描述、临床药理学、适应症(药物产品的用途)、禁忌(不应服用药物产品的群体)、警告、预防措施、不良事件(副作用)、药物滥用和依赖、剂量和给药、孕期使用、哺乳期使用、儿童和老年患者使用、药物供应方式、患者的安全信息或它们的任何组合。在某些实施方案中,标签或药物产品标签提供在患有转移性去势敏感性前列腺癌的患者中使用的说明。在另外的实施方案中,标签或药物产品标签将阿帕鲁胺标识为经监管批准的化学实体。在另外的其他实施方案中,标签包含关于相对于安慰剂延长放射摄影学无进展生存期或总体生存期的优异功效的数据。在其他另外的实施方案中,如果患者患有转移性去势敏感性前列腺癌,则标签指导患者或医师施用阿帕鲁胺。

[0183] 术语“参考列出的药物(RLD)”是一种药物产品,新的仿制版本将与其进行比较以显示它们是生物等价的(见21CFR 314.3(b))。它也是这样的药品:已基于完整的卷宗获得了欧盟成员国或欧盟委员会的上市许可,即根据指令2001/83/EC的条款8(3)、10a、10b或10c提交质量、临床前和临床数据,并且通过表明生物等效性(通常通过提交适当的生物利用度研究)来涉及仿制/混合药品的上市许可申请。

[0184] 在美国,寻求批准销售仿制等同物的公司必须在自己的简化新药申请(ANDA)中提及RLD。例如,ANDA申请人依赖FDA的发现,即,先前已获批药物产品即RLD是安全有效的,并且除了别的以外,还必须证实所提出的仿制药物产品在某些方面与RLD相同。具体地讲,除有限的例外情况之外,提交了ANDA的药物产品除了别的以外还必须具有与RLD相同的活性成分、使用条件、施用途径、剂型、强度和(具有某些允许差异的)标签。RLD是ANDA申请人必须显示自己提出的ANDA药物产品在活性成分、剂型、施用途径、强度、标签和使用条件等其它特性方面与其相同的上市药品。在电子橙皮书中,存在用于RLD的专栏和用于参考标准的专栏。在橙皮书的印刷版本中,RLD和参考标准由特定符号标识。对于基于已获批适应性请

愿的ANDA (请愿性ANDA), 参考列出的药物通常是在已获批适应性请愿中参考的上市药品。

[0185] 参考标准是FDA选择的药物产品, 寻求ANDA批准的申请人在进行批准所需的体内生物等价性研究时必须使用参考标准。FDA通常选择ANDA申请人在体内生物等价性测试中必须使用的单个参考标准。通常, FDA将选择参考列出的药物作为参考标准。然而, 在一些情况下(例如, 在参考列出的药物已撤市但FDA裁定其并非出于安全或有效性原因而撤市, 并且FDA选择ANDA作为参考标准的情况下), 参考列出的药物和参考标准可能不同。

[0186] FDA标识处方药物产品、OTC药物产品和停售药物产品列表中的参考列出的药物。被标识为参考列出的药物的上市药品表示申请人可依赖其来寻求ANDA批准的药物产品。FDA预期酌情定期更新处方药物产品、OTC药物产品和停售药物产品清单中的参考列出的药物。

[0187] FDA还标识处方药物产品和OTC药物产品列表中的参考标准。被标识为参考标准的上市药物产品代表FDA为了进行批准所需的任何体内生物等价性研究目前对于适当比较对象的最佳判断。

[0188] 在一些情况下, 当FDA尚未指定上市药品作为参考列出的药物时, 此类上市药品可能免受仿制药品竞争的影响。如果FDA尚未指定申请人打算复制的药物产品的参考列出的药物, 则潜在申请人可要求FDA指定该药物产品的参考列出的药物。

[0189] FDA可自发地选择新的参考标准, 这样做将有助于确保仿制药物的申请可被提交和评估, 例如, 在当前选择作为参考标准的上市药品出于除安全和功效原因之外的原因而撤市的情况下。

[0190] 在欧洲, 申请人在其仿制/混合药物产品(与ANDA或补充NDA (sNDA) 药物产品相同) 的申请表中标识参考药物产品(产品名称、强度、药剂形式、MAH、首次授权、成员国/社区), 其与RLD同义, 如下所述:

[0191] 1. 在EEA中获得授权或已获得授权的药物产品, 用作证明欧洲药物产品法规中定义的数据保护周期已过期的基础。该参考药物产品出于计算数据保护周期到期的目的而确定, 可与仿制/混合药物产品的强度、药剂形式、施用途或表现不同。

[0192] 2. 在仿制/混合申请中交叉引用其档案的药品(产品名称、强度、药物形式、MAH、上市许可号)。出于计算数据保护周期的到期的目的, 该参考药物产品可能已通过单独的程序并以与所标识参考药物产品不同的名称授权。该参考药物产品的产品信息将原则上用作针对仿制/混合药物产品的受权利要求书保护的产品信息的基础。

[0193] 3. 用于生物等效性研究的药物产品(产品名称、强度、药物形式、MAH、来源成员国)(在适用情况下)。

[0194] 依据美国联邦食品、药物产品和化妆品(FD&C)法案的药物产品的不同简化批准途径是FD&C法案的第505(j)节和第505(b)(2)节(分别是21U.S.C.355(j)和21 U.S.C.23 355(b)(2))中描述的简化审批途径。

[0195] 根据FDA(<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM579751.pdf>, 其内容以引用方式并入本文), NDA和ANDA可分为以下四个类别:

[0196] (1)“独立NDA”是根据FD&C法案第505(b)(1)节提交并根据第505(c)节批准的申请, 包含由申请人执行的或为申请人执行的或申请人有权参考或使用的安全性和有效性调查

的完整报告。

[0197] (2) 505 (b) (2) 申请是根据FD&C法案第505 (b) (1) 节提交并根据第505 (c) 节批准的NDA, 包含安全和有效性调查的完整报告, 其中批准所需的信息中的至少一些来自不是由申请人执行的或为申请人执行的并且申请人尚无参考或使用的研究。

[0198] (3) ANDA是根据FD&C法案的第505 (j) 节提交和批准的先前已获批药物产品的复制品的申请。ANDA依赖FDA的发现, 即, 先前已获批药物产品 (即参考列出的药物 (RLD)) 是安全和有效的。ANDA通常必须包含信息, 以表明所提出的仿制产品 (a) 在活性成分、使用条件、施用途径、剂型、强度和标签 (具有某些允许的差异) 方面与RLD相同, 并且 (b) 与RLD是生物等价的。如果需要研究来确定所提出产品的安全性和有效性, 则不得提交ANDA。

[0199] (4) 请愿性ANDA是用于这样一种药物产品的ANDA类型, 该药物产品在其剂型、施用途径、强度或活性成分 (在具有不止一种活性成分的产品中) 方面与RLD不同, 并且FDA响应于根据FD&C法案的第505 (j) (2) (C) 节 (适应性请求) 提交的请愿裁定不需要研究来确定所提出药物产品的安全性和有效性。

[0200] Hatch-Waxman修正案的科学前提是, 假定根据FD&C法案的第505 (j) 节在ANDA中批准的药物产品在治疗上等同于其RLD。根据标签上指定的条件施用于患者时, 被归类为在治疗上等同的产品可被替代, 并且完全预期替代的产品将产生与处方产品相同的临床效果和特征。与ANDA相比, 505 (b) (2) 申请允许关于所提议出产品的特性的更大灵活性。505 (b) (2) 申请将不一定在治疗上被评定为等同于其在批准时所参考的上市药品。

[0201] 术语“在治疗上等同于参考列出的药物”意指该药物产品是参考列出的药物产品的仿制等同物, 即药物等同物, 并且因此由FDA评定为参考列出的药物产品的AB治疗等同物, 由此已经用支持生物等价性的足够体内和/或体外证据解决了实际或潜在的生物等价性问题。

[0202] “药物等同物”意指含有相同量的与参考列出的药物相同的活性药物成分的相同剂型和施用途径的药物产品。

[0203] FDA将满足以下一般标准的那些产品分类为治疗上等同: (1) 它们被批准为安全且有效; (2) 它们是药物等同物, 因为它们 (a) 以相同的剂型和施用途径含有相同量的相同活性药物成分, 并且 (b) 符合药典或其它适用的强度、质量、纯度和特性标准; (3) 它们是生物等价的, 因为 (a) 它们不存在已知或潜在的生物等价性问题, 并且它们符合可接受的体外标准, 或 (b) 如果它们确实存在此类已知或潜在问题, 则它们表现为符合适当的生物等价性标准; (4) 它们被充分标记; 并且 (5) 它们是按照当前良好制造规范法规制造的。

[0204] 术语“生物等价”或“生物等价物”是指在适当设计的研究中在相似条件下以相同摩尔剂量施用时, 药物等同物或药物替代物中的活性成分或活性部分在药物作用位点处变得可用的速率和程度上不存在显著差异。FD&C法案的第505 (j) (8) (B) 节描述了一组条件, 在这组条件下测试和参考列出的药物应被认为是生物等价的: 当在类似实验条件下以相同摩尔剂量的治疗成分以单剂量或多剂量施用时, [测试] 药物的吸收速率和程度与[参考] 药物的吸收速率和程度未表现显著差异; 或者当在类似实验条件下以相同摩尔剂量的治疗成分以单剂量或多剂量施用时, [测试] 药物的吸收程度与[参考] 药物的吸收程度未表现显著差异, 并且与[参考] 药物在药物吸收速率方面的差异是有意的, 反映在其提出的标签中, 对于长期使用时达到有效的身体药物浓度不是必需的, 并且被认为对药物而言是医学上不显

著的。

[0205] 在上述这些方法不适用的情况下(例如,对于不旨在被吸收到血流中的药物产品),展示生物等价性的其他科学上有效的体内或体外测试方法可能是合适的。

[0206] 例如,生物等价性有时可使用体外生物等价性标准来证实,尤其是当此类体外测试与人的体内生物利用率数据相关联时。在其它情况下,生物等价性有时可通过比较性临床试验或药效学研究来证实。

[0207] 本文还提供了包含临床证明安全且临床证明有效量的阿帕鲁胺的药物产品,其中药物产品是包装的并且其中包装包括标签,该标签(a)将阿帕鲁胺标识为经监管批准的化学实体,以及(b)指导阿帕鲁胺在治疗转移性去势敏感性前列腺癌中的使用。在某些实施方案中,标签提供关于相对于安慰剂延长放射影像学无进展生存期和/或总体生存期的数据。在某些实施方案中,标签列出缺血性心血管事件、骨折、跌倒和癫痫作为不良反应。在某些实施方案中,标签包括指示相对于护理标准缺血性心血管事件、骨折、跌倒或癫痫增加的数据。在某些实施方案中,护理标准是施用雄激素剥夺疗法。

[0208] 如本文所用,除非另有说明,否则术语“安全”意指没有不适当的不良副作用(诸如毒性、刺激或过敏反应),当以本发明的方式使用时,与合理的效险比相称。类似地,除非另有说明,否则术语“有效”意指当以治疗有效剂量给药时,已经证明针对患有转移性去势敏感性前列腺癌的患者治疗的治疗功效。在某些实施方案中,本文所述的方法是安全的。在其他实施方案中,本文所述的方法是有效的。在另外的实施方案中,本文所述的方法是安全且有效的。在另外的其他实施方案中,治疗有效量的阿帕鲁胺是安全的。在其他另外的实施方案中,治疗有效量的阿帕鲁胺是有效的。在其他实施方案中,治疗有效量的阿帕鲁胺是安全且有效的。

[0209] 如本文所用,除非另有说明,否则术语“临床证明”(独立地使用或修饰术语“安全”和/或“有效”)意指证据已通过III或IV期临床试验证明,该证据足以满足美国食品药品监督管理局的批准标准或EMA对市场授权的类似研究。优选地,使用足够大小、随机化、安慰剂对照、双盲研究来临床证明阿帕鲁胺的效果。最优选地,为了临床证明阿帕鲁胺治疗转移性去势敏感性前列腺癌的效果,这将是阿帕鲁胺加雄激素剥夺疗法相比于雄激素剥夺疗法的随机化、安慰剂对照、双盲研究,其中患者的病症通过放射影像学无进展生存期或总体生存期来评估。例如,证据可通过实施例1中所述的临床试验提供。

[0210] 如本文所用,除非另有说明,否则术语“临床证明有效”意指治疗的功效已通过III或IV期临床试验证明为具有统计意义上的显著性,即临床试验的结果不太可能是由于 α 水平低于0.05的机会,或者临床功效结果足以满足美国食品药品监督管理局的批准标准或EMA对市场授权的类似研究。例如,临床证明阿帕鲁胺当以240mg的治疗有效剂量口服施用并且与雄激素剥夺疗法共同施用时,相对于用安慰剂加雄激素剥夺疗法治疗的患者,对于治疗患有转移性去势敏感性前列腺癌的患者在延长放射影像学无进展生存期和总体生存期方面有效,并且如实施例中具体示出。

[0211] 如本文所用,除非另有说明,否则术语“临床证明安全”指已通过III或IV期临床试验证明治疗的安全性,即通过对试验数据和结果的分析确定该治疗没有不适当的不良副作用,并且与足以满足美国食品药品监督管理局的批准标准或欧洲、中东和非洲(EMA)对市场授权的类似研究的具有统计意义上的显著性的临床益处(例如,功效)相当。例如,临

床证明阿帕鲁胺当以240mg的治疗有效剂量口服施用并且与雄激素剥夺疗法共同施用，对于治疗患有转移性去势敏感性前列腺癌的患者安全，并且如实施例具体示出。

[0212] 销售方法

[0213] 本文提供了销售经批准的包含阿帕鲁胺的药物产品的方法，所述方法包括以下步骤、由以下步骤组成或基本上由以下步骤组成：销售此类药物产品，其中此类药物产品的参考列出的药物的药物产品标签包括用于治疗转移性去势敏感性前列腺癌的说明。在某些实施方案中，药物产品是ANDA药物产品、补充新药申请药物产品或505 (b) (2) 药物产品。

[0214] 术语“销售”或“出售”是指将药物产品例如药物组合物或口服剂型从销售方转移到买方。

[0215] 本文另外提供了许诺销售经批准的包含阿帕鲁胺的药物产品的方法，所述方法包括以下步骤、由以下步骤组成或基本上由以下步骤组成：许诺销售此类药物产品，其中此类药物产品的参考列出的药物的药物产品标签包括用于治疗转移性去势敏感性前列腺癌的说明。在某些实施方案中，药物产品是ANDA药物产品、补充新药申请药物产品或505 (b) (2) 药物产品。

[0216] 术语“许诺销售”是指销售方向买方销售药物产品例如药物组合物和口服剂型的提议。

[0217] 在另一方面，本文描述了销售阿帕鲁胺的方法，所述方法包括以下步骤、由以下步骤组成或基本上由以下步骤组成：使阿帕鲁胺进入商业流程，其中所述阿帕鲁胺包括包装说明书，该包装说明书包含使用阿帕鲁胺安全且有效地治疗转移性去势敏感性前列腺癌的说明。

[0218] 在其他另外的方面，本文描述了许诺销售阿帕鲁胺的方法，所述方法包括以下步骤、由以下步骤组成或基本上由以下步骤组成：许诺使阿帕鲁胺进入商业流程，其中所述阿帕鲁胺包括包装说明书，该包装说明书包含使用阿帕鲁胺安全且有效地治疗转移性去势敏感性前列腺癌的说明。

[0219] 实施例

[0220] 提供的这些实施例仅用于说明的目的，并不用于限制本文所提供的权利要求的范围。

[0221] 实施例1：患有转移性激素敏感性前列腺癌 (mCSPC) 的受试者中阿帕鲁胺加雄激素切除疗法 (ADT) 相对于ADT的3期随机化、安慰剂对照、双盲研究

[0222] 目标

[0223] 主要目标

[0224] 确定将阿帕鲁胺添加到雄激素剥夺疗法 (ADT) 是否在延长患有mCSPC的受试者的放射摄影学无进展生存期 (rPFS) 或总体生存期 (OS) 方面提供优异的功效。

[0225] 次要目标

[0226] • 评估将阿帕鲁胺添加到ADT引起的临床相关的改善，这些改善包括疼痛进展的延迟和针对前列腺癌的阿片类药物使用、骨骼相关事件以及需要细胞毒性化学疗法；

[0227] • 表征对于患有mCSPC的受试者而言将阿帕鲁胺添加到ADT的安全性；

[0228] • 表征阿帕鲁胺的群体药理学 (PK) 和药效动力学 (PD) ；

[0229] • 评估当单独使用或与阿帕鲁胺联合使用时，亮丙瑞林的浓度并评价亮丙瑞林对

睾酮浓度的PD效应；

[0230] • 评估将阿帕鲁胺添加到ADT对患有低容量或高容量mCSPC的受试者亚群的治疗效果。

[0231] 其它目标

[0232] • 评估探索性生物标记物对治疗响应和耐药性的预测作用；

[0233] • 评估患者相关结果,这些结果包括症状(即疼痛、疲劳、排尿)和功能(即身体、情感、社会功能)以及健康相关的生活质量；

[0234] • 评估与单独的ADT相比阿帕鲁胺加ADT的其他临床相关终点的改善；

[0235] • 收集可用于未来经济建模的医疗资源利用(MRU)数据。

[0236] 研究设计

[0237] 实施例1中所述的研究已根据本文所述的标准至少部分地完成并且正在继续。这是随机化、双盲、安慰剂对照、多国和多中心3期研究,以确定患有mCSPC的受试者是否受益于将阿帕鲁胺添加到ADT。本文提出的与该研究相关联的数据反映了该研究在本申请提交时的状态。该研究在23个国家的260个地点进行。所有参与机构的审查委员会都批准了该研究,该研究是根据当前关于良好临床实践指南的国际协调会议并根据赫尔辛基宣言原理进行的。所有患者均书面知情同意。主办方委任独立的数据监测委员会在未盲化前监测安全性和功效,并提出进行研究建议。每个地点的员工将数据从源文档转录成主办方准备的电子病例报告表格。保持研究人员、患者、研究地点人员和主办方研究团队对随机化代码的盲化,直到研究完成、独立的数据监测委员会建议或个体患者医疗需求。

[0238] 该研究计划登记大约1,000名受试者。符合所有纳入标准并且不具有排除标准的受试者根据诊断时的格里森评分(≤ 7 与 > 7)、地区(北美[NA]和欧盟[EU]与其他国家及地区)和先前是否使用多西他赛(是与否)进行分层。

[0239] 除了继续ADT之外,患者按1:1随机接受每天口服施用一次阿帕鲁胺(240mg)或匹配安慰剂。患者通过诊断时的格里森评分(≤ 7 与 > 7)、地区(北美和欧盟与所有其他国家及地区)和先前是否用多西他赛治疗(是与否)进行分层。随机化之前长达28天的筛查阶段确立研究资格。受试者在治疗阶段的28天周期内接受治疗,直到疾病进展或发生不可接受的治疗相关毒性或主办方终止研究。如果受试者在没有临床进展的情况下有放射影像学进展并且未开始替代疗法,则可继续治疗直到观察到临床进展;有基于协议规定的标准已记录临床进展的受试者必须中止研究药物。在中止研究药物后,受试者将在研究药物最后给药后30天内进行治疗结束访问。在随访阶段,数据收集(每4个月一次)将包括前列腺癌的第一后续疗法和前列腺癌的后续疗法中的生存期、关于次要终点的附加数据、疾病进展的日期和类型(放射影像学、PSA、临床或它们的组合)。随访中的数据收集将继续,直到受试者死亡、撤销同意、失去随访或主办方终止研究。简易疼痛评估量表(BPI SF)、简易疲乏量表(BFI)和EQ-5D-5L患者报告结果(PRO)测量也将在治疗中止后长达12个月的随访阶段中继续。在期中分析中的任一者时或在最终分析时存在阳性研究结果的情况下,治疗阶段的所有受试者将有机会登记加入开放式扩展试验阶段,开放式扩展试验阶段将允许受试者接受活性药物(阿帕鲁胺)约3年。

[0240] 从签署知情同意书开始直到研究药物最后给药之后30天监测受试者的安全性。使用国家癌症研究所不良事件通用术语标准(NCI-CTCAE;4.03版)对不良事件(AE,包括实验

室AE) 进行分级和汇总。剂量修改根据方案中概述的剂量修改规则进行。

[0241] 图1中提供了本研究设计的图表。

[0242] 研究群体

[0243] 每个潜在受试者满足以下所有将登记加入研究的标准。

[0244] 患者资格概述

[0245] 在涉及或不涉及内脏或淋巴结的情况下,有资格的患者需要患有已记录的前列腺癌和通过骨扫描中 ≥ 1 个病变记录的远处转移性疾病。所有患者具有0或1的“美国东部肿瘤协作组体能状态(5分制,其中数字越高反映病态越严重)。患者是去势敏感性的(即,患者在进展时未接受ADT)。前列腺癌的先前治疗限于先前多西他赛治疗(最多六个周期,在治疗期间或随机化之前无进展证据)、针对转移性去势敏感性前列腺癌 ≤ 6 个月的或针对局部化前列腺癌总持续时间 ≤ 3 年的ADT、针对与转移性疾病相关联的症状的一个疗程的放射或外科手术疗法、以及在随机化之前 ≥ 1 年完成的其他局部化治疗(例如,放射疗法、前列腺切除术)。随机化之前 ≤ 28 天已接受促性腺激素释放激素激动剂的患者需要在随机化之前服用第一代抗雄激素(即,比卡鲁胺、氟他胺或尼鲁米特) ≥ 14 天。抗雄激素必须在随机化之前中止。排除患有严重心绞痛、心肌梗塞、充血性心力衰竭、动脉/静脉血栓栓塞事件、癫痫病史或诱发因素、或近期室性心律失常的患者。

[0246] 纳入标准

[0247] • 受试者必须是 ≥ 18 岁(或进行研究的司法辖区内的合法年龄)的男性;

[0248] • 诊断患有由研究者确认的前列腺癌;

[0249] • 涉及或不涉及内脏或淋巴结的情况下,通过锝-99m(99mTc)骨扫描中 ≥ 1 个骨病变记录的远处转移性疾病。患有单一骨病变的受试者必须通过计算机断层摄影术(CT)或磁共振成像(MRI)确认骨转移;

[0250] • 所有患者具有0或1级的“美国东部肿瘤协作组(ECOG)PS”;

[0251] • 雄激素剥夺疗法(即医疗或外科手术去势)必须在随机化之前 ≥ 14 天开始。随机化之前 ≤ 28 天开始GnRH激动剂的受试者需要在随机化之前服用第一代抗雄激素 ≥ 14 天。抗雄激素必须在随机化之前中止;

[0252] • 受试者是去势敏感性的,并且接受多西他赛治疗的受试者必须满足以下标准:

[0253] a. 接受最多6个周期的针对mCSPC的多西他赛疗法;

[0254] b. 在随机化之前 ≤ 2 个月接受最后剂量的多西他赛;

[0255] c. 在随机化之前,通过研究者对成像和PSA的评估,维持对稳定疾病的多西他赛的响应或更好;

[0256] • 能够吞咽整个研究药物片剂;

[0257] • 为了避免通过射精暴露于药物的风险(甚至是施行输精管切除术的男性),受试者在服用研究药物时以及在研究药物最后给药之后3个月内在性活动期间必须使用避孕套。在服用研究药物时以及在研究药物最后给药之后3个月内不允许捐赠精子;

[0258] • 每名受试者必须签署知情同意书(ICF),表明他了解研究的程序和程序并且愿意参与该研究。受试者必须愿意并且能够遵守该方案中规定的禁止事项和限制条款。

[0259] • 其他允许的针对mCSPC的先前治疗:

[0260] a. 最多1个疗程的放疗或外科手术干预转移性疾病,以及在随机化之前 > 1 年完成

的其他局部化治疗；针对转移性病变的放射疗法必须在随机化之前完成；

[0261] b. 在随机化之前针对mCSPC $\leq$ 6个月或针对局部化前列腺 $\leq$ 3年总持续时间的ADT；

[0262] • 允许的针对局部化前列腺癌的先前治疗（所有治疗必须在随机化之前 $\geq$ 1年完成）

[0263] a. 总计 $\leq$ 3年的ADT；

[0264] b. 所有其他形式的先前疗法，包括放射疗法、前列腺切除术、淋巴结清除术和全身疗法。

[0265] 排除标准

[0266] 任何满足以下标准中的任一者的潜在受试者被排除在参与本研究之外。

[0267] • 与前列腺的小细胞癌、导管癌或神经内分泌癌一致的病理证实；

[0268] • 已知的脑转移；

[0269] • 作为唯一转移部位的淋巴结；

[0270] • 作为唯一转移部位的内脏（即肝脏或肺）转移；

[0271] • 随机化之前 $\leq$ 5年的其他先前恶性肿瘤（除经充分治疗的基底细胞或鳞状细胞皮肤癌、浅表性膀胱癌、或目前完全缓解的任何其他原位癌之外）；

[0272] • 筛查阶段期间的临床实验室值：

[0273] a. 血红蛋白 $<9.0\text{g/dL}$ ；

[0274] b. 中性粒细胞 $1.5\times 10^9/\text{L}$ ；

[0275] c. 血小板 $100\times 10^9/\text{L}$ ；

[0276] d. 总胆红素 $>1.5\times$ 正常值上限（ULN）[注意：在患有吉尔伯特综合征的受试者中，如果总胆红素 $>1.5\times$ ULN，则测量直接和间接胆红素，并且如果直接胆红素 $\leq 1.5\times$ ULN，则受试者可能有资格]；

[0277] e. 丙氨酸转氨酶（ALT）或天冬氨酸转氨酶（AST） $>2.5\times$ ULN；

[0278] f. 血清肌酐 $>2.0\times$ ULN；

[0279] g. 血清白蛋白 $<3.0\text{g/dL}$ 。

[0280] • 用其他下一代抗雄激素（例如，恩杂鲁胺）、CYP17抑制剂（例如，醋酸阿比特龙）、免疫疗法（例如，sipuleucel-T）、放射性药物剂进行的先前治疗或针对前列腺癌的其他治疗（除了纳入标准中列出的那些之外）；

[0281] • 在随机化之前 ≤ 28 天开始用双膦酸盐或狄诺塞麦治疗以管理骨转移；

[0282] • 已知降低癫痫阈值的药物必须在随机化之前 ≥ 28 天中止或替换；

[0283] • 在随机化之前 ≤ 28 天施用其他研究治疗剂、血液产品支持、生长因子支持或侵入式外科手术（不包括外科手术去势）或目前登记加入调查研究中；

[0284] • 目前或先前用抗癫痫药物治疗癫痫。可诱发癫痫的癫痫病史或病症（包括但不限于先前的脑血管事件、短暂性脑缺血发作或随机化前1年内的意识丧失；脑动静脉畸形；或颅内肿块，诸如引起浮肿或肿块效应的神经鞘瘤或脑膜瘤）；

[0285] • 下列疾病中的任一者的当前证据：

[0286] a. 严重/不稳定的心绞痛、心肌梗塞、症状充血性心力衰竭、不受控制的高血压、临床上显著的动脉或静脉血栓栓塞事件（例如肺栓塞）或随机化之前 ≤ 6 个月的临床上显著的室性心律失常；

- [0287] b. 影响吸收的肠胃疾病；
- [0288] c. 需要全身疗法的活动性感染，诸如人类免疫缺陷病毒 (HIV)；
- [0289] d. 活动性或症状病毒性肝炎或慢性肝脏疾病；继发于肝功能缺陷的腹水或出血性疾病；
- [0290] • 已知受试者对阿帕鲁胺或其赋形剂过敏、超敏感或不耐受。
- [0291] • 研究人员认为会妨碍参与本研究的任何病症或情况。
- [0292] 治疗分配
- [0293] 分层和随机化的程序
- [0294] 受试者根据诊断时的格里森评分 (≤ 7 与 > 7)、地区 (北美 [NA] 和欧盟 [EU] 与其他国家及地区) 和先前是否使用多西他赛 (是与否) 进行分层。将受试者按 1:1 的比率随机分配到活动组或对照组。随机化通过使用随机变更的块来平衡。交互式网络响应系统 (IWRS) 分配独特的治疗代码，该代码规定针对该受试者的治疗分配和匹配研究药物试剂盒。当联系 IWRS 时，请求者使用他自己的用户标识和个人标识号，然后给予相关的受试者详细信息以唯一地识别该受试者。
- [0295] 剂量和施用
- [0296] 阿帕鲁胺施用
- [0297] 阿帕鲁胺连续施用，但出于安排研究评估和治疗依从性的目的，治疗周期被定义为 28 天。将受试者按 1:1 的比率随机分配，以接受阿帕鲁胺或匹配安慰剂：
- [0298] • 阿帕鲁胺 240-mg (4×60 -mg 片剂)；每天随食物或不随食物口服一次，或
- [0299] • 安慰剂 (4 片)；每天随食物或不随食物口服一次。
- [0300] 如果漏服一剂阿帕鲁胺 (或安慰剂)，则省略该剂量且不补足，并在第二天不随下一剂量一起服用。
- [0301] ADT 施用
- [0302] 未经历外科手术去势的所有受试者均接受并保持稳定方案的 ADT。GnRHa (激动剂或拮抗剂) 的选择由研究人员自行决定。给药 (剂量和给药频次) 符合处方信息。
- [0303] 毒性和皮疹管理
- [0304] 表 1 汇总了针对药物相关毒性的阿帕鲁胺/安慰剂剂量修改。还可为药物相关皮疹提供剂量修改。一旦因药物相关毒性而减少剂量，就与主办方讨论剂量的重新递增。
- [0305] 表 1: 阿帕鲁胺/安慰剂的剂量修改

[0306]

严重性	阿帕鲁胺/安慰剂片剂的数目
1 或 2 级	无变化或回到基线之前保持
≥ 3 级	在 1 级或基线之前保持，以全剂量恢复
复发 ≥ 3 级	在 1 级或基线之前保持；允许 2 次剂量减少以免治疗相关毒性复发 (180mg[3 片] 和 120mg[2 片])。如果毒性在 2 次剂量减少后仍持续，则中止。
第一次发生任何等级或 4 级神经毒性的癫痫	中止
注意：不良事件根据 NCI-CTCAE 4.03 版分级	

[0307] 如果皮疹具有脱屑、粘膜参与或脓疱的任何迹象,则停止阿帕鲁胺/安慰剂给药,受试者提交给皮肤科进行评估,并且推荐皮肤活检(除了剂量修改之外)。如果皮疹为3级或更高级,则可要求受试者同意通过照片记录并由皮肤科医生进一步评估。

[0308] 研究前和伴随疗法

[0309] 允许的支持护理疗法

[0310] 允许按照机构指南使用支持护理药物。认为以下支持护理疗法在研究期间是允许的:

[0311] • 允许间歇短程阿片类止痛药控制疼痛;

[0312] • 外科手术干预和过程诸如前列腺经尿道切除术(TURP)和输尿管支架放置以用于管理因局部进展引起的并发症;

[0313] • 用于管理骨相关转移的双膦酸酯和狄诺塞麦应根据其市场授权批准的标签使用。受试者应在随机化之前 ≥ 28 天内服用稳定剂量的此类药剂,或者同意在记录放射影像学进展之前不开始此类疗法。允许预防骨质疏松剂量的双膦酸酯和狄诺塞麦;

[0314] • 常规的多维生素、硒和大豆补充剂;

[0315] • 按照机构实践指南的输血和造血生长因子(注意,在随机化之前 ≤ 28 天的时间段内不允许血液产品支持和生长因子支持);

[0316] • 按照机构实践指南的非癌症相关治疗的免疫球蛋白疗法。

[0317] 禁止的伴随疗法

[0318] 作为类效应,AR拮抗剂由于脱靶作用机制(γ 氨基丁酸氯化物通道[GABAA]抑制)而与癫痫相关联。禁止使用已知可降低癫痫阈值或导致癫痫的药物,下面包括代表性列表:

[0319] • 非典型抗精神病药(例如氯氮平、奥氮平、利培酮、齐拉西酮);

[0320] • 安非他酮;

[0321] • 锂;

[0322] • 哌替啶(Meperidine/pethidine);

[0323] • 吩噻嗪抗精神病药(例如,氯丙嗪、美索达嗪、甲硫达嗪);

[0324] • 三环抗抑郁药(例如阿米替林、地昔帕明、多虑平、丙咪嗪、马普替林、米氮平);

[0325] • 氨茶碱/茶碱;

[0326] 其他禁止的疗法包括以下疗法:

[0327] • 试验药;

[0328] • 醋酸阿比特龙或其他CYP17抑制剂;

[0329] • 用于治疗前列腺癌的其他激素剂;

[0330] • 其他抗肿瘤剂;

[0331] • 针对在基线成像上不存在的新疼痛转移性前列腺癌病变的放射疗法;

[0332] • 5- α -还原酶抑制剂;

[0333] • 化学疗法;

[0334] • 用于癌症治疗的免疫疗法或疫苗疗法;

[0335] • 其他抗雄激素(例如比卡鲁胺、尼鲁他胺、氟他胺、醋酸环丙孕酮、恩杂鲁胺);

[0336] • 用于管理骨转移的双膦酸酯或狄诺塞麦,除非此类疗法在随机化之前 > 28 天开始,并且受试者已服用稳定剂量。允许预防骨质疏松剂量的双膦酸酯或狄诺塞麦;

- [0337] • 全身性酮康唑 (或其他唑类药物, 诸如氟康唑或伊曲康唑);
- [0338] • 己烯雌酚 (DES) 或类似物;
- [0339] • 据认为对前列腺癌具有内分泌效应的其他制剂, 诸如石榴或石榴汁或沙巴棕;
- [0340] • 放射性药物, 诸如锶 (89Sr) 或钐 (153Sm) 或类似物诸如镭-223 (223Ra);
- [0341] • 螺甾内酯。
- [0342] 限制的伴随药物
- [0343] 药物相互作用突出汇总于下文中。
- [0344] • 强CYP3A4诱导剂: 临床上尚未测试与阿帕鲁胺的药物-药物相互作用的潜力。应尽可能避免CYP3A4的强诱导剂 (例如, 苯妥英、卡马西平、利福平、利福布丁、利福喷丁、苯巴比妥、依法韦仑、替拉那韦、圣约翰草);
- [0345] • 阿帕鲁胺还可包括CYP3A4; 因此, 当与具有窄治疗指数的CYP3A4底物联合施用时, 应该小心;
- [0346] • 强CYP2C8抑制剂 (例如吉非罗齐) 应谨慎地与阿帕鲁胺一起使用;
- [0347] • 在研究期间不允许长期使用全身施用的皮质类固醇。如果临床上指出, 则允许短期使用 (≤ 4 周, 包括逐渐减少使用) 和局部施用的类固醇 (例如, 吸入的、局部的、眼科的和关节内的)。
- [0348] 疗效评价/终点
- [0349] 通过计算机断层摄影术 (CT) / 磁共振成像 (MRI) 的软组织病变按照改良的实体瘤反应评价标准 (RECIST 1.1) 来评估放射影像学进展, 或通过骨扫描上的骨病变进展来评估放射影像学进展。在整个治疗阶段和随访阶段期间收集生存期数据。
- [0350] 评价
- [0351] 在筛查期间 (随机化之前 ≤ 6 周) 使用胸部、腹部和骨盆的计算机断层摄影术或磁共振成像按照改良的实体瘤反应评价标准1.1版, 并且在第3周期和第5周期以及其后的每四周期间使用骨扫描按照前列腺癌工作组2标准评估对患者的功效。由研究人员评估进展事件。随机选择来自约60%患者的扫描进行独立中心评审。每月评估不良事件, 并按照国家癌症研究所不良事件通用术语标准4.0.3版将不良事件分级。在第2-7周期的第1天, 然后每隔一个周期、治疗结束以及中止后长达1年内每4个月收集FACT-P评估。在第1周期前6天, 然后在每个周期、治疗结束时以及在中止后长达1年内每4个月收集BPI-SF评估。
- [0352] 更具体地, 功效评价包括如下:
- [0353] • 肿瘤测量结果 (CT或MRI [腹部、胸部和骨盆], 99mTc骨扫描)。在评价个体受试者的整个过程中, 对于肿瘤评估应使用相同的成像模式。如果记录暗示疾病进展的体征或症状 (包括非归因于另一种原因的疼痛升级、ECOG PS状态等级恶化或符合疾病进展的体检发现), 则应考虑不定期的肿瘤评估和适当的成像;
- [0354] • 随机选择来自大约60%患者的扫描进行独立中心评审;
- [0355] • 血清PSA评价 (在中心实验室进行);
- [0356] • 骨骼相关事件 (SRE) 被定义为症状病理骨折、脊髓压迫、骨放射或骨科手术的发生;
- [0357] • 疼痛进展被定义为: 在BPI-SF调查问卷中, 在相隔 ≥ 4 周的2次连续评估时观察到的最严重疼痛强度 (项目3) 距基线增加2点; 并且在阿片类药物一直未减少的受试者中平

均最严重疼痛评分 >4 ,或未长期接受阿片类药物的受试者中平均最严重疼痛评分 >4 ,以先发生者为准。

[0358] 患者报告的结果

[0359] 患者报告的结果包括施用各种调查问卷,包括简易疼痛指数量表(BPI-SF)、止痛药使用日志、简易疲乏量表(BFI)、前列腺癌疗法功能评估(FACT-P)和EQ-5D-5L(由EuroQoL Group开发的健康状态的标准化量度,以提供一种简单的通用健康量度,用于临床和经济评价(EuroQoL Group,1990年)。在整个研究以及在随访阶段(治疗中止后长达12个月)和开放式扩展试验阶段期间收集患者报告的结果调查问卷。

[0360] 肿瘤反应标准

[0361] 利用成像测量结果评估肿瘤反应,如由实体瘤反应评价标准(RECIST1.1)所定义的。在本研究中,基于特定于该患者群体的前列腺癌工作组2(PCWG2)标准来修改RECIST。根据PCWG2标准评估前列腺特异性抗原测量结果。由研究人员评估对rPFS的评价。

[0362] 按照改良的实体瘤反应评价标准1.1版和前列腺癌工作组2标准评估对所实施研究中的患者的功效。用于进展的前列腺癌工作组2标准如下:

[0363] • PSA:首先距基线增加 $\geq 25\%$,并且高于最低点 $\geq 2\text{ng/mL}$ (由3周或更多周后的第二值确认)

[0364] • 软组织病变:遵循实体瘤反应评价标准,说明如下:

[0365] ○成像应包括最低限度的计算机断层摄影扫描或磁共振成像;具有相关专业知识的中心应利用直肠内磁共振成像或经直肠超声

[0366] ○仅报告在基线处直径 $\geq 2\text{cm}$ 的淋巴结的变化

[0367] ○分别记录节和内脏软组织部位的变化

[0368] ○分别记录任何部位处疾病的完全消除

[0369] ○通过第二次扫描确认有利的变化

[0370] ○使用瀑布图记录变化

[0371] ○必须通过 ≥ 6 周后的第二次扫描确认第一次评估时的进展

[0372] • 骨:出现 ≥ 2 处新病变,并且仅对于第一次重新评估而言,在 ≥ 6 周后进行确认扫描,指示最少 ≥ 2 处新病变。

[0373] 终点

[0374] 双主要终点

[0375] 双主要终点是放射影像学无进展生存期(rPFS)和总体生存期(OS)。

[0376] 次要终点

[0377] 次要终点是细胞毒性化学疗法时间、疼痛进展时间(如通过简易疼痛评估量表(BPI-SF;最严重疼痛[项目3]用于疼痛进展终点时间;评分范围0至10,并且评分越低表示疼痛强度水平越低;变化2是最不重要的差异)测量的)、长期使用阿片类药物时间和骨骼相关事件时间。规划基于来自患有低容量或高容量转移性去势敏感性前列腺癌的患者数据的预先指定的亚组分析,并且对这些组中的治疗结果的评估是次要目标。根据Sweeney CJ、Chen YH、Carducci M等人,“Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer”,N Engl J Med,2015年,第373卷,第737-746页对高容量疾病定义进行如下调整:1)内脏转移和 ≥ 1 处骨病变,或2) ≥ 4 处骨病变,其中 ≥ 1 处病变在中轴骨之外。将

低容量疾病定义为存在不满足高容量疾病定义的骨病变。

[0378] 探索性终点

[0379] 探索性终点包括前列腺特异性抗原 (PSA) 进展时间、第二无进展生存期和症状局部进展时间。第二无进展生存期时间被定义为从随机化到当患者正接受前列腺癌的第一次后续疗法时第一次发生研究人员确定的疾病进展 (PSA 进展、成像上进展或临床进展) 或因任何原因导致的死亡 (以先发生者为准) 的时间。通过前列腺癌疗法功能评估 (FACT-P) 调查问卷来评估患者报告的健康相关生活质量的结果。原始 FACT-P 评分在 0 至 156 的范围内, 其中评分越高表示越有利的健康相关生活品质。FACT-P 总评分中的 6 点至 10 点变化是最不重要的差异。

[0380] 群体药动力学评价

[0381] 收集粗糙 PK 样品。在第 2 周期、第 3 周期、第 4 周期、第 5 周期和第 6 周期的第 1 天收集用于分析阿帕鲁胺和活性代谢物 (JNJ-56142060) 浓度的给药前血液样品。

[0382] 亮丙瑞林 PK 子研究

[0383] 从在随机化时接受醋酸亮丙瑞林作为 GnRHa 的至少 60 名同意受试者 (在所选国家) 中收集任选的 PK 样品。在第 1 周期、第 3 周期、第 4 周期、第 5 周期和第 6 周期的第 1 天收集样品用于亮丙瑞林和睾酮浓度的分析。

[0384] 生物标记物评价

[0385] 基于血浆的循环 DNA 用于评估雄激素受体 (AR) F876L 突变的存在, 并且全血或血浆 DNA 用于评估可与阿帕鲁胺抗性相关联的其他标记物。收集存档福尔马林固定石蜡包埋 (FFPE) 肿瘤块或肿瘤载玻片, 以评估代表 AR 信号的基因的 mRNA 表达以将高容量和低容量疾病的生物学与结果进行比较, 并评估免疫标记物诸如 OX40、GITR 和 FOXP3 的表达。

[0386] 安全性评价

[0387] 安全性评估包括 AE、生命体征测量结果 (血压)、体检、ECOG PS 和临床实验室测试 (包括但不限于血液学小组、血清化学小组、肝功能测试和空腹类脂小组)。在附加安全性监测的情况下, 根据需要执行非预定的实验室评估。在筛查时和在治疗期间的每次预定访视时评估生命体征和美国东部肿瘤协作组体能状态。连续地评估安全性, 并根据国家癌症研究所不良事件通用术语标准 4.0.3 版将不良事件分级。在第 1 周期至第 7 周期的第 1 天, 然后每隔一个周期、治疗结束以及中止后长达 1 年内每 4 个月一次收集 FACT-P 评估。

[0388] 心电图 (ECG)

[0389] 在筛查时记录心电图 (ECG) (12 导联)。

[0390] 生命体征

[0391] 在筛查时记录体温、心率、呼吸率和血压。在所有其他访视中, 将仅测量血压。

[0392] 体检

[0393] 筛查体检至少包括受试者的一般外观、身高、体重、皮肤检查、耳、鼻、喉、肺、心脏、腹部、肢体、肌肉骨骼系统、淋巴系统和神经系统。在治疗阶段和 EOT 访视时, 需要有限的症状导向体检和体重评估。

[0394] 美国东部肿瘤协作组 (ECOG) PS

[0395] 在规划时, 在计划同一天进行任何其他研究程序之前, 获得如 PRO 调查问卷一样的 ECOG PS 评估。

[0396] 受试者完成/退出

[0397] 完成

[0398] 如果受试者在研究结束之前死亡,或者在研究结束之前尚未失去随访或撤销同意,则认为他已完成研究。

[0399] 阿帕鲁胺的中止

[0400] 如果必须在疾病进展前中止受试者的研究药物,则不会导致受试者自动退出本研究。如果受试者在没有临床进展的情况下有放射影像学进展并且未开始替代疗法,则可继续治疗直到观察到临床进展。应当进行所有尝试以甚至在具有临床进展证据的受试者中捕获放射影像学进展。

[0401] 然而,因如下原因必须中止受试者的研究治疗:

[0402] • 被定义为如下的临床进展:

[0403] • ECOG PS等级劣化至3级或更高级(与前列腺癌进展相关)

[0404] • 由于肿瘤进展(即使在不存在疾病的放射影像学证据的情况下),需要开始如下疗法中的任一者:

[0405] • 针对转移性前列腺癌的后续抗癌疗法

[0406] • 针对转移性前列腺癌病变的放射疗法(认为对存在于基线处的病变的姑息性放射不是临床进展)

[0407] • 由于转移性前列腺癌进展所导致并发症的外科手术干预。

[0408] • 需要长期阿片类止痛药:对于在未接受阿片类药物的情况下进入研究的受试者而言,长期使用阿片类药物被定义为口服施用阿片类止痛药持续 ≥ 3 周或施用非口服制剂持续 ≥ 7 天。对于在已接受阿片类药物的情况下进入研究的受试者而言,长期使用阿片类药物被定义为阿片类止痛药的每天总剂量增加 $\geq 30\%$,口服持续 ≥ 3 周或非口服制剂持续 ≥ 7 天。

[0409] • 因3级或更高级的治疗相关AE的多于2次剂量水平降低(表1)

[0410] • 任何等级或4级神经毒性的癫痫

[0411] • 受试者的治疗分配因除IDMC建议不盲化研究之外的任何原因未盲化

[0412] • 研究人员认为出于安全性原因(例如,AE)中止研究治疗是为了受试者的最大利益

[0413] 在治疗中止或EOT访视时应进行获得成像研究的所有尝试以评估放射影像学进展。对于在不存在放射影像学进展或临床进展的情况下PSA值增大的受试者,继续研究药物。虽然在该研究中进行了系列PSA测量,但PSA值的进展或变化不用作疾病进展或治疗中止的唯一指示符。如果受试者中止研究药物,但不撤销随访同意,则应根据时间和事件日程表中的随访阶段继续预定的评估。

[0414] 统计方法

[0415] 概述

[0416] 本文例示的临床试验被设计成登记加入近似于1,000名患者。首先测试放射影像学无进展生存期。如果其具有统计意义上的显著性,则基于回退方法将其 α 再循环至总体生存期。计划总体5%的I型误差。需要368个成像无进展生存期事件来提供至少85%的检验力以检测0.67的风险比,其中双尾显著性水平为0.005。对于最终总体生存期分析,需要410例

死亡来提供近似于80%的检验力以检测0.75的风险比,其中双尾显著性水平为0.045。总体生存期分析结合了采用 α 消耗函数的成组序贯设计,该消耗函数被计算为形状参数0.2的Wang-Tsiatis power边界。计划两次针对总体生存期的期中分析。据估计,第一次期中分析将包括在对放射摄影学无进展生存期进行初步分析时总体生存期所需总事件的近似于50%。假定总体双尾显著性水平为0.045,则针对总体生存期的期中分析的 α 水平为0.009。预先指定亚组分析以评估治疗效果的一致性。如果双主要终点具有统计意义上的显著性,则以如下分级顺序进行次要终点的评估,这些评估各自具有 $\alpha=0.05$ 的总体两侧显著性水平:1) 细胞毒性化学疗法时间,2) 疼痛进展时间,3) 长期使用阿片类药物时间,4) 骨骼相关事件时间。使用描述性统计概述人口统计特征和基线特征。时间对事件终点的比较的主要统计方法是根据分层因素进行分层对数秩检验。卡普兰-梅尔乘积极限法和考克斯比例风险模型用于估计时间对事件变量并确定风险比和相关联的置信区间。

[0417] 分析群体

[0418] 主要分析群体使用意向治疗(ITT)群体,该群体包括所有随机化受试者。ITT群体用于分析受试者性情和功效。安全性群体包括接受至少1剂治疗研究药物的所有受试者。

[0419] 样本尺寸确定

[0420] 为该研究计划5%的总体I型误差。该研究利用rPFS和OS的共主要终点,其中被分配用于rPFS终点的显著性水平为0.005,并且被分配用于OS的显著性水平为0.045。如果共主要终点中的至少一个终点具有统计意义上的显著性,则认为该研究是成功的。

[0421] 如果放射摄影学无进展生存期具有统计意义上的显著性,则使用回退方法将放射摄影学无进展生存期的 α 水平再循环至总体生存期。据估计,在对放射摄影学无进展生存期的初步分析中会观察到总体生存期分析所需总事件的近似于50%(205例)。假定总体双尾显著性水平为0.045,用于总体生存期的期中分析的 α 水平为0.009。允许在不分配 α 消耗的情况下在总体生存期分析中对患有低容量或高容量疾病的患者进行附加亚组分析。如果双主要终点总体生存期和放射摄影学无进展生存期具有统计意义上的显著性,则以如下分级顺序进行次要终点的评估,这些评估各自具有 $\alpha=0.05$ 的总体两侧显著性水平:1) 开始细胞毒性化学疗法时间,2) 疼痛进展时间,3) 长期使用阿片类药物时间,4) 骨骼相关事件时间。使用描述性统计概述人口统计特征和基线特征。卡普兰-梅尔乘积极限法和考克斯比例风险模型用于估计时间对事件变量并确定风险比和相关联的置信区间。对于放射摄影学无进展分析,无放射摄影学进展或死亡证据的患者或退出研究或接受未记录疾病进展的新后续抗癌疗法的那些患者在最后一次肿瘤评估日期进行审查,并且无基线后肿瘤评估的患者在随机化日期进行审查。

[0422] 据估计,在0.005的双尾显著性水平下,需要大约368例rPFS事件来提供至少85%的检验力以检测0.67的风险比(HR)(对照组[ADT]的20个月对比阿帕鲁胺加ADT的治疗组的30个月的中值rPFS)。该研究还将提供足够的检验力(大约80%)以基于对照组(ADT)44个月的假定中值OS来检测OS的共主要终点中0.75的HR。需要大约410例死亡事件以在0.045的双尾显著性水平下检测假定的HR,其中登记持续时间为大约30个月(大约1,000名受试者)。总研究持续时间为大约54个月以获得410例死亡。

[0423] 疗效分析

[0424] 卡普兰-梅尔乘积极限法和考克斯比例风险模型用于估计时间对事件变量并获得

HR连同相关联的置信区间。

[0425] 期中分析

[0426] 对于共主要OS终点,在观察到所需(410例)事件总数的大约60%(约246例事件)和大约75%(约308例事件)之后,为该研究计划2次期中分析。OS的第一次期中分析时间可与rPFS的主要分析同时发生。然而,如果OS的有效期中分析需要的死亡事件的数目需要延长rPFS终点分析的延迟,则可在不同的时间进行该分析。未针对rPFS终点计划期中分析。

[0427] 群体PK和PD分析

[0428] 阿帕鲁胺的血浆浓度-时间数据的群体PK分析将使用非线性混合效应模型进行。如果有足够的数据可用,则还可分析暴露于阿帕鲁胺和活性代谢物(JNJ-56142060)与功效量度和AE的关系。

[0429] 亮丙瑞林PK分析

[0430] 亮丙瑞林PK数据的描述性统计将通过治疗组(采用阿帕鲁胺或安慰剂)和醋酸亮丙瑞林的剂量来概述。当亮丙瑞林单独施用或与阿帕鲁胺联合施用时,将进行统计分析以比较亮丙瑞林浓度。睾酮水平 $<50\text{ng/dL}$ 的受试者的百分比将通过治疗组进行描述性概述。

[0431] 生物标记物分析

[0432] 可根据终点使用适当的统计方法(诸如方差分析[ANOVA]、分类或生存期模型)来评估生物标志物与临床反应或时间对事件终点的关联。

[0433] 安全性分析

[0434] 待评估的安全性参数是治疗引发的AE的发生率和强度、受试者体检发现的临床显著变化、生命体征测量以及临床实验室结果。暴露于研究药物和中止研究治疗的原因将制成表格。

[0435] 结果

[0436] 概述

[0437] 将五百二十五(525)名患者随机分配到阿帕鲁胺加ADT组,并将527名患者随机分配到安慰剂加ADT组。中值年龄为68岁;8%先前采用针对局部疾病的治疗;11%先前服用多西他赛;63%患有高容量疾病,并且37%具有低容量疾病。在第一次期中分析中,在中值22.7个月随访中,阿帕鲁胺显著延长放射影像学无进展生存期(风险比[HR],0.48;95%置信区间[CI],0.39至0.60; $P<0.0001$),放射影像学进展或死亡的风险降低52%。总体生存期也通过阿帕鲁胺有所改善,死亡风险降低33%(HR,0.67;95%CI,0.51至0.89; $P=0.0053$)。3/4级不良事件的比率在阿帕鲁胺组和安慰剂组之间没有差异。独立的数据监测委员会建议不盲化,以允许接受安慰剂的患者与接受阿帕鲁胺的患者交叉。将阿帕鲁胺添加到ADT显著延长了患有转移性去势敏感性前列腺癌的患者总体生存期和放射影像学无进展生存期,并且具有与安慰剂加ADT组没有差异的副作用特征。

[0438] 患者

[0439] 将五百二十五(525)名患者随机分配到阿帕鲁胺组,并将527名患者随机分配到安慰剂组(图1)。在第一次预先指定的期中分析截止时,以及在阿帕鲁胺组和安慰剂组中分别有83例和117例死亡之后,中值随访时间为22.7个月。所接受的周期的中值数目对于阿帕鲁胺组而言为23,对于安慰剂组而言为19(在每组中范围为1至37)。阿帕鲁胺组的中值治疗持续时间为20.5个月,安慰剂组的中值治疗持续时间为18.3个月。阿帕鲁胺组中66%的患者

和安慰剂组中46%的患者分别保持治疗临床截止值。两组间总共45名患者撤销同意研究治疗。追踪这些患者的生存期和次要终点,因此他们的数据未缺失。总共39名患者要么失去随访,要么退出进一步的数据收集;在图1中未以其他方式捕获该信息。

[0440] 人口统计学和基线疾病特征是非常均衡的(表2)。患者在初诊患有局部疾病之后患上新生转移性去势敏感性前列腺癌或复发性转移性疾病;大多数患者患有新生转移性疾病。先前针对前列腺癌的疗法列于表3中。

[0441] 表2:人口统计特征和基线疾病特征

	阿帕鲁胺 (n=525)	安慰剂 (n=527)
年龄, 中值—岁 (范围)	69(45-94)	68(43-90)
年龄 (岁) —人数 (%)		
<65	149(28.4)	182(34.5)
65 至 69	136(25.9)	108(20.5)
70 至 74	107(20.4)	124(23.5)
≥75	133(25.3)	113(21.4)
种族—人数 (%)		
白人	354(67.4)	365(69.3)
亚洲人	119(22.7)	110(20.9)
黑人或美籍非裔	10(1.9)	9(1.7)
美洲印第安人或阿拉斯加原住民	6(1.1)	13(2.5)
未报告	11(2.1)	8(1.5)
其他	24(4.6)	22(4.2)
混血	1(0.2)	0
ECOG PS 评分—人数 (%)	n=525	n=527
0	328(62.5)	348(66.0)
1	197(37.5)	178(33.8)
2	0	1(0.2)
初诊时的格里森评分—人数 (%)	n=525	n=527
<7	41(7.8)	39(7.4)
7	133(25.3)	130(24.7)
>7	351(66.9)	358(67.9)
初诊时的肿瘤、淋巴结、转移期—人数 (%)	n=525	n=527
T0	1(0.2)	0
T1	41(7.8)	27(5.1)
T2	146(27.8)	110(20.9)
T3	210(40.0)	225(42.7)
T4	76(14.5)	105(19.9)
TX	51(9.7)	60(11.4)
N0	212(40.4)	216(41.0)
N1	199(37.9)	184(34.9)

	NX	114(21.7)	127(24.1)
	M0	85(16.2)	59(11.2)
	M1	411(78.3)	441(83.7)
	MX	29(5.5)	27(5.1)
	疾病容量—人数 (%)		
	低	200(38.1)	192(36.4)
	高	325(61.9)	335(63.6)
	进入研究时的疾病程度—人数 (%)	525(100.0)	527(100.0)
	骨	289(55.0)	269(51.0)
	仅骨	199(37.9)	219(41.6)
	淋巴结	56(10.7)	72(13.7)
	内脏和骨	47(9.0)	64(12.1)
	肺	12(2.3)	13(2.5)
	肝	22(4.2)	27(5.1)
	软组织和骨		
	从初诊到随机化的中值时间 (范围) —月	4.1(0.5-222.9)	4.0(0.7-341.4)
	先前服用多西他赛—人数 (%)		
	是*	58(11.0)	55(10.4)
[0443]	否	467(89.0)	472(89.6)
	在先前服用多西他赛的患者中多西他赛周期的中值数目	6	6
	针对局部前列腺癌的先前疗法—人数 (%)		
	前列腺切除术或放射疗法	94(17.9)	79(15.0)
	仅前列腺切除术	26(5.0)	27(5.1)
	仅放射疗法	47(9.0)	39(7.4)
	前列腺切除术和放射疗法两者	21(4.0)	13(2.5)
	中值 PSA (范围) —μg/L	5.97(0-2682)	4.02(0-2229)
	中值 LDH (范围) —U/L	178(88-1248)	179(85-1514)
	中值碱性磷酸酶 (范围) —U/L	98(26-5193)	94(32-3892)
	平均基线 BPI-SF 疼痛评分†—人数 (%)		
	0 (无疼痛)	198(37.7)	200(38.0)
	1 至 3 (轻度疼痛)	195(37.1)	207(39.3)
	4 至 7 (中度疼痛)	98(18.7)	95(18.0)
	8 至 10 (严重疼痛)	12(2.3)	11(2.1)
[0444]	中值基线 FACT-P 总评分‡	113	113

[0445] ECOG PS, 美国东部肿瘤协作组体能状态; FACT-P, 前列腺癌疗法功能评估;

[0446] PSA, 前列腺特异性抗原。

[0447] *阿帕鲁胺组中的27名患者(46.6%)和安慰剂组中的22名患者(40.0%) 在诊断时

为N1。

[0448] †评分在0至10的范围内,其中评分越低表示疼痛强度的水平越低;变化2是最不重要的差异。¹

[0449] ‡评分在0至156的范围内,其中评分越高表示越有利的健康相关生活品质。FACT-P总评分中的6点至10点变化是最不重要的差异。

[0450] 先前针对前列腺癌的疗法列于表3中。

[0451] 表3:先前前列腺癌疗法

	阿帕鲁胺 (n=525)	安慰剂 (n=527)
前列腺切除术或放射疗法—人数 (%)	94(17.9)	79(15.0)
仅前列腺切除术	26(5.0)	27(5.1)
仅放射疗法	47(9.0)	39(7.4)
前列腺切除术和放射疗法两者	21(4.0)	13(2.5)
[0452] 激素疗法—人数 (%)	525(100)	527(100)
第一代抗雄激素	352(67.0)	361(68.5)
促性腺激素释放激素激动剂	462(88.2)	455(86.3)
促性腺激素释放激素拮抗剂	56(10.7)	53(10.1)
双侧睾丸切除术	33(6.3)	40(7.6)
多西他赛—人数 (%)	58(11.0)	55(10.4)
凡德他尼—人数 (%)	1(0.2)	0

[0453] 双主要终点

[0454] 放射摄影学无进展生存期和总体生存期

[0455] 观察到365例放射摄影学进展事件(阿帕鲁胺组中134例,安慰剂组中231例)。阿帕鲁胺组中24个月无事件率为68%,安慰剂组中为48%。用阿帕鲁胺治疗显著延长了放射摄影学无进展生存期(HR,0.48;95%CI,0.39至0.60;P<0.0001),其中放射摄影学进展或死亡的风险降低52%(图2A)。在放射摄影学无进展生存期的该最终分析中,阿帕鲁胺组未达到中值,安慰剂组中值为22.1个月。阿帕鲁胺对放射摄影学无进展生存期的效应在所分析的亚组中始终是有利的(图2B),包括在先前多西他赛使用和疾病容量中。独立中心评审进一步确认了研究人员对放射摄影学进展的评估(一致率,85%)。

[0456] 用阿帕鲁胺治疗显著延长了总体生存期(在阿帕鲁胺组和安慰剂组中,24个月无事件率分别为82%和74%;风险比[HR],0.67;95%置信区间[CI],0.51至0.89;P=0.0053),其中死亡风险降低33%(图3A)。阿帕鲁胺对总体生存期的治疗效果始终优于安慰剂,阿帕鲁胺效果不基于疾病容量而有差异(图3B)。

[0457] 次要终点

[0458] 与安慰剂相比,阿帕鲁胺的细胞毒性化学疗法时间显著延长(表4、图4)。基于预先计划的分级测试顺序来测试疼痛进展时间,并且因为其未达到统计显著性,因此不对另外的次要终点进行正式测试。

[0459] 表4. 预先指定的次要和探索性功效终点。

	阿帕鲁胺 (n=525)	安慰剂 (n=527)	风险比 (95% CI)	P 值, 分 层对数 秩检验
终点				
次要终点				
细胞毒性化学疗法的中值时间—月	NE	NE	0.39 (0.27-0.56)	<0.0001
疼痛进展中值时间*—月	NE	NE	0.83 (0.65-1.05)	0.1173†
长期使用阿片类药物的中值时间—月	NE	NE	0.77 (0.54-1.11)	—
骨骼相关事件的中值时间‡—月	NE	NE	0.80 (0.56-1.15)	—
其他临床相关终点				
症状进展中值时间—月	NE	NE	1.20 (0.71-2.02)	
PSA 进展中值时间—月	NE	12.91	0.26 (0.21-0.32)	
中值第二无进展生存期—月	NE	NE	0.66 (0.50-0.87)	

[0461]

[0462] NE, 不可估计。

[0463] *使用BPI-SF最严重疼痛(项目3)由患者报告疼痛进展。评分在0至10的范围内,其中评分越低表示疼痛强度的水平越低;变化2是最不重要的差异。

[0464] †以预先计划的分级序列测试次要终点。当确定采用阿帕鲁胺未显著延长疼痛进展时间时,不正式测试另外的次要终点。

[0465] ‡骨骼相关事件被定义为症状病理骨折、脊髓压迫、骨放射或骨外科手术的发生。

[0466] 其他临床相关终点

[0467] 与安慰剂组相比,阿帕鲁胺组的PSA进展中值时间更有利(图5、表4),并且在阿帕鲁胺组和安慰剂组中,PSA分别在68%和29%的患者中达到不可检测的水平($PSA < 0.2 \text{ ng/mL}$)。阿帕鲁胺组中的87名患者和安慰剂组中的190名患者分别接受前列腺癌的后续治疗(表5中描述的第一疗法)。与安慰剂组相比,阿帕鲁胺组的中值第二无进展生存期有所延长(表4;图6)。各组之间存在很少事件,并且症状局部进展时间没有差异(表4)。使用混合效应重复测量模型分析FACT-P距基线的变化表明,健康相关的生活质量得以保持,并且各组之间没有差异(图7)。

[0468] 表5:第一次后续全身前列腺癌疗法

	阿帕鲁胺 (n=525)	安慰剂 (n=527)
因任何原因*中止治疗并保持存活的患者（下文第一后续疗法计算的分母）—人数	170(%)	271(%)
由于疾病进展而中止的患者—人数 (%)	99(18.9)	227(43.1)
中止的主要原因是不良事件的患者—人数 (%)	39(7.4)	17(3.2)
[0469] 不良事件导致中止的患者—人数 (%)	42(8.0)	28(5.3)
采用延长寿命的前列腺癌后续疗法的患者†—人数 (%)	87(63)	190(78)
在数据截止时接受后续全身前列腺癌疗法的患者‡—人数 (%)	87(51.2%)	190(70.1%)
第一后续疗法		
激素疗法—人数 (%)	44(25.9)	98(36.2)
醋酸阿比特龙加泼尼松	21(12.4)	45(16.6)
比卡鲁胺	16(9.4)	31(11.4)
恩杂鲁胺	3(1.8)	17(6.3)
其他‡	4(2.4)	5(1.8)
化学疗法—人数 (%)	35(20.6)	73(26.9)
多西他赛	29(17.1)	67(24.7)
[0470] 卡巴他赛	1(0.6)	2(0.7)
其他§	5(2.9)	4(1.5)
先前疗法—人数 (%)	8(4.7)	19(7.0)
镭-223	2(1.2)	4(1.5)
Sipuleucel-T	2(1.2)	5(1.8)
其他**	4(2.4)	10(3.7)

[0471] *中止的可能原因是疾病进展、不良事件、患者退出、死亡、医生决定和违背方案。

[0472] †包括多西他赛、醋酸阿比特龙加泼尼松、恩杂鲁胺、卡巴他赛、镭-223和sipuleucel-T。

[0473] ‡一些患者在中止之后且在第一次后续疗法之前未盲化，以允许登记加入后续临床试验。

[0474] §包括己烯雌酚、氟他胺和环丙孕酮。

[0475] **包括依托泊苷、紫杉醇、雌莫司汀、卡铂和顺铂。

[0476] ***包括唑来膦酸、氯膦酸盐、泼尼松龙和泼尼松。

[0477] 安全性

[0478] 表6示出了最常见的治疗引发的不良事件。在各组之间3级和4级事件的频率(阿帕鲁胺组中42.2%；安慰剂组中40.8%)和严重不良事件的频率(阿帕鲁胺组中19.8%；安慰剂组中20.3%)没有差异。大多数治疗中止是进行性疾病的结果(阿帕鲁胺组中99例[19%]；安慰剂中227例[43%]；表5)。不良事件导致阿帕鲁胺组中42名(8.0%)患者中止，安慰剂组中28名(5.3%)患者中止(表7)。阿帕鲁胺组和安慰剂组中分别有十名(1.9%)和

16名(3.0%)患者因不良事件而导致死亡(表8)。相比于安慰剂,在用阿帕鲁胺治疗的患者中任何等级的皮疹更常见(分别为8.5%和27.1%;表6),并且认为与阿帕鲁胺相关的最常见事件是任何类型的皮疹(6.3%)。每组中报告的甲状腺功能减退分别为6.5%和1.1%(表6);所有事件均为1级或2级。阿帕鲁胺组和安慰剂组的患者中报告的缺血性心脏病分别为4.4%和1.5%;缺血性事件导致每组中两名患者死亡。

[0479] 表6. 治疗引发的不良事件。

	不良事件	阿帕鲁胺		安慰剂	
		(n=524)		(n=527)	
	任何不良事件	507(96.8)		509(96.6)	
	3级或4级不良事件	221(42.2)		215(40.8)	
	任何严重不良事件	104(19.8)		107(20.3)	
	导致治疗中止的任何不良事件	42(8.0)		28(5.3)	
	导致死亡的不良事件	10(1.9)		16(3.0)	
[0480]	在≥10%患者中报告的治疗引发的不良事件	所有等级	≥3级	所有等级	≥3级
	或在任一组的≥10名患者中报告的≥3级的				
	治疗引发的不良事件				
	热潮红	119(22.7)	0	86(16.3)	0
	疲劳	103(19.7)	8(1.5)	88(16.7)	6(1.1)
	高血压	93(17.7)	44(8.4)	82(15.6)	48(9.1)
	背痛	91(17.4)	12(2.3)	102(19.4)	14(2.7)
	关节痛	91(17.4)	2(0.4)	78(14.8)	5(0.9)
	肢体疼痛	64(12.2)	3(0.6)	67(12.7)	5(0.9)
	瘙痒症	56(10.7)	1(0.2)	24(4.6)	1(0.2)
	体重增加	54(10.3)	6(1.1)	89(16.9)	10(1.9)
	贫血	48(9.2)	9(1.7)	71(13.5)	17(3.2)
	便秘	47(9.0)	0	57(10.8)	0
	无力	37(7.1)	10(1.9)	44(8.3)	3(0.6)
	骨痛	34(6.5)	6(1.1)	53(10.1)	9(1.7)
	全身性皮疹	34(6.5)	14(2.7)	5(0.9)	2(0.4)
	血碱性磷酸酶增加	16(3.1)	2(0.4)	28(5.3)	13(2.5)
	尿滞留	13(2.5)	0	19(3.6)	10(1.9)
[0481]	特别感兴趣的不良事件	所有等级	≥3级	所有等级	≥3级
	皮疹*	142(27.1)	33(6.3)	45(8.5)	3(0.6)
	跌倒	39(7.4)	4(0.8)	37(7.0)	4(0.8)
	骨折†	33(6.3)	7(1.3)	24(4.6)	4(0.8)
	甲状腺功能减退‡	34(6.5)	0	6(1.1)	0
	癫痫§	3(0.6)	1(0.2)	2(0.4)	0

[0482] 值为数目(%)。

[0483] *皮疹是分组术语,包括皮疹、蝶形皮疹、红斑疹、脱落皮疹、滤泡疹、全身性皮疹、黄斑、黄斑丘疹、丘疹、丘皮疹、痒疹、脓疱疹、生殖器皮疹、水泡、皮肤脱落、脱落性皮炎、皮肤反应、系统性红斑狼疮、毒性皮肤疹、口腔溃疡、药物疹、结膜炎、多形性红斑、口腔炎和荨麻疹。

[0484] †骨折是分组术语,包括髌臼骨折、踝骨折、锁骨骨折、股骨颈骨折、股骨骨折、腓骨骨折、足骨折、前臂骨折、骨折、坐骨骨折、骨折痛、手骨折、髌骨折、下肢骨折、髌骨骨折、桡骨骨折、肋骨骨折、颅骨骨折、椎体压缩骨折、脊柱骨折、胸骨骨折、胸椎骨折、胫骨骨折、创伤性骨折、尺骨骨折、上肢骨折和腕骨折。

[0485] ‡甲状腺功能减退是分组术语,包括自身免疫性甲状腺炎、血液促甲状腺激素升高和甲状腺功能减退。

[0486] §癫痫是分组术语,包括癫痫和啮舌。

[0487] 表7:导致治疗中止、剂量减少和给药中断的治疗引发的不良事件

[0488]

	阿帕鲁胺 (n=524)		安慰剂 (n=527)	
	所有等级	≥3 级	所有等级	≥3 级
	中止			
治疗引发的不良事件导致中止的患者—人数 (%)	42(8.0)	26(5.0)	28(5.3)	22(4.2)
皮疹*	12(2.3)	7(1.3)	1(0.2)	1(0.2)
新癌症肿瘤†	7(1.3)	5(1.0)	5(0.9)	3(0.6)
感染‡	1(0.2)	1(0.2)	3(0.6)	0
疲劳	4(0.8)	1(0.2)	0	0
缺血性心脏事件§	2(0.4)	2(0.4)	2(0.4)	2(0.4)
癫痫	2(0.4)	1(0.2)	1(0.2)	0
肺栓塞	1(0.2)	1(0.2)	2(0.4)	1(0.2)
猝死	0	0	2(0.4)	2(0.4)
脑血管疾病	1(0.2)	1(0.2)	0	0

[0489]

帕金森氏病	1(0.2)	1(0.2)	0	0
神经根病变	1(0.2)	1(0.2)	0	0
认知障碍	0	0	1(0.2)	0
颅内出血	0	0	1(0.2)	1(0.2)
意识丧失	0	0	1(0.2)	1(0.2)
心房纤颤	1(0.2)	1(0.2)	0	0
心脏呼吸停止	1(0.2)	1(0.2)	0	0
心源性休克	1(0.2)	1(0.2)	0	0
心力衰竭	0	0	1(0.2)	1(0.2)
心脏性猝死	1(0.2)	1(0.2)	0	0
体温过低	0	0	1(0.2)	1(0.2)
焦虑症	1(0.2)	0	0	0
极其兴奋的心情	1(0.2)	0	0	0
自杀	0	0	1(0.2)	1(0.2)
大肠溃疡穿孔	1(0.2)	1(0.2)	0	0
唇肿	1(0.2)	0	0	0
呼吸困难	0	0	1(0.2)	0
胸膜积液	0	0	1(0.2)	1(0.2)
肺水肿	0	0	1(0.2)	1(0.2)
呼吸衰竭	0	0	1(0.2)	1(0.2)
脱水	1(0.2)	0	0	0
热潮红	1(0.2)	0	0	0
硬脑膜下出血	0	0	1(0.2)	1(0.2)
丙氨酸转氨酶增加	0	0	1(0.2)	1(0.2)
	剂量减少			
治疗引发的不良事件导致剂量减少的患者—人数 (%)	37(7.1)	19(3.6)	11(2.1)	1(0.2)
皮疹*	28(5.3)	11(2.1)	4(0.8)	1(0.2)
天冬氨酸转氨酶或丙氨酸转氨酶增加	0	0	4(0.8)	0
疲劳	2(0.4)	2(0.4)	0	0
头痛	1(0.2)	0	1(0.2)	0

[0490]

高血压	1(0.2)	1(0.2)	1(0.2)	0
中性粒细胞减少症	2(0.4)	2(0.4)	0	0
认知障碍	1(0.2)	1(0.2)	0	0
一般身体健康情况劣化	1(0.2)	1(0.2)	0	0
热潮红	1(0.2)	0	0	0
无力	0	0	1(0.2)	0
脱水	1(0.2)	0	0	0
嗜睡症	0	0	1(0.2)	0
疼痛**	1(0.2)	0	0	0
体能状态下降	0	0	1(0.2)	0
眩晕	1(0.2)	1(0.2)	0	0
体重下降	1(0.2)	1(0.2)	0	0
	剂量中断			
具有导致剂量中断的治疗时出现的事件的患者-数目 (%)	104(19.8)	68(13.0)	63(12.0)	43(8.2)
皮疹*	44(8.4)	20(3.8)	5(0.9)	2(0.4)
天冬氨酸转氨酶或丙氨酸转氨酶增加	7(1.3)	4(0.8)	12(2.3)	7(1.3)
疼痛**	9(1.7)	4(0.8)	7(1.3)	3(0.6)
感染‡	6(1.1)	4(0.8)	9(1.7)	3(0.6)
高血压	6(1.1)	6(1.1)	6(1.1)	6(1.1)
疲劳	6(1.1)	1(0.2)	2(0.4)	1(0.2)
呕吐	3(0.6)	0	4(0.8)	0
贫血	2(0.4)	0	3(0.6)	2(0.4)
无力	3(0.6)	3(0.6)	2(0.4)	1(0.2)
食欲降低	2(0.4)	1(0.2)	3(0.6)	1(0.2)
新癌症肿瘤†	3(0.6)	1(0.2)	1(0.2)	1(0.2)
痢疾	1(0.2)	0	3(0.6)	0
慢性阻塞性肺病	2(0.4)	2(0.4)	2(0.4)	2(0.4)
发热	3(0.6)	0	1(0.2)	0
尿滞留	2(0.4)	2(0.4)	2(0.4)	2(0.4)
关节痛	2(0.4)	0	1(0.2)	0

[0491]

失眠症	3(0.6)	0	0	0
急性肾损伤	1(0.2)	1(0.2)	1(0.2)	1(0.2)
焦虑症	2(0.4)	0	0	0
脑血管事件	1(0.2)	1(0.2)	1(0.2)	0
头晕	1(0.2)	0	1(0.2)	0
呼吸困难	1(0.2)	0	1(0.2)	1(0.2)
跌倒	1(0.2)	1(0.2)	1(0.2)	1(0.2)
头痛	1(0.2)	0	1(0.2)	1(0.2)
血尿	2(0.4)	2(0.4)	0	0
热潮红	1(0.2)	0	1(0.2)	0
超敏反应	1(0.2)	0	1(0.2)	0
高甘油三酯血症	2(0.4)	2(0.4)	0	0
低钠血	1(0.2)	1(0.2)	1(0.2)	1(0.2)
肌无力	1(0.2)	0	1(0.2)	1(0.2)
恶心	1(0.2)	0	1(0.2)	0
中性粒细胞减少症	2(0.4)	2(0.4)	0	0
脊髓压迫	1(0.2)	1(0.2)	1(0.2)	1(0.2)
急性呼吸衰竭	1(0.2)	1(0.2)	0	0
对化学品过敏症	1(0.2)	1(0.2)	0	0
不稳定性心绞痛	0	0	1(0.2)	1(0.2)
心房纤颤	1(0.2)	1(0.2)	0	0
胆道梗阻	0	0	1(0.2)	1(0.2)
血碱性磷酸酶增加	1(0.2)	1(0.2)	0	0
心脏淀粉样变性	0	0	1(0.2)	1(0.2)
心脏疾病	0	0	1(0.2)	1(0.2)
心力衰竭	0	0	1(0.2)	0
充血性心力衰竭	1(0.2)	1(0.2)	0	0
唇炎	1(0.2)	0	0	0
慢性肝炎	1(0.2)	0	0	0
认知障碍	1(0.2)	1(0.2)	0	0

[0492]

精神混乱状态	1(0.2)	1(0.2)	0	0
便秘	1(0.2)	0	0	0
脱水	0	0	1(0.2)	0
抑郁症	1(0.2)	0	0	0
糖尿病	1(0.2)	1(0.2)	0	0
双侧瘫痪	0	0	1(0.2)	1(0.2)
排尿困难	1(0.2)	1(0.2)	0	0
水肿	1(0.2)	0	0	0
眼睑浮肿	1(0.2)	0	0	0
颜面浮肿	1(0.2)	0	0	0
发热性中性粒细胞减少症	1(0.2)	1(0.2)	0	0
γ -谷氨酰基转移酶增加	1(0.2)	1(0.2)	0	0
胃溃疡穿孔	1(0.2)	1(0.2)	0	0
胃炎	0	0	1(0.2)	1(0.2)
一般身体健康情况劣化	1(0.2)	1(0.2)	0	0
幻觉	1(0.2)	0	0	0
血肿	1(0.2)	1(0.2)	0	0
出血性糜烂性胃炎	1(0.2)	1(0.2)	0	0
颅内出血	1(0.2)	1(0.2)	0	0
肝硬化	1(0.2)	0	0	0
肝衰竭	0	0	1(0.2)	1(0.2)
髌骨折	1(0.2)	1(0.2)	0	0
低钾血症	1(0.2)	1(0.2)	0	0
肾盂积水	0	0	1(0.2)	1(0.2)
高胆红素血症	1(0.2)	1(0.2)	0	0
流感样疾病	1(0.2)	0	0	0
大肠溃疡穿孔	1(0.2)	1(0.2)	0	0
精神状态变化	1(0.2)	0	0	0
肌肉骨骼僵硬	0	0	1(0.2)	0
缺血性心脏事件§	1(0.2)	1(0.2)	0	0

[0493]

骨关节炎	0	0	1(0.2)	1(0.2)
骨质疏松	1(0.2)	0	0	0
病理性骨折	0	0	1(0.2)	1(0.2)
周边浮肿	1(0.2)	0	0	0
外周肿胀	0	0	1(0.2)	1(0.2)
肛部痛	1(0.2)	0	0	0
肾损伤	0	0	1(0.2)	0
类风湿性关节炎	1(0.2)	1(0.2)	0	0
癫痫	1(0.2)	0	0	0
口腔炎	1(0.2)	0	0	0
蛛网膜下血肿	1(0.2)	1(0.2)	0	0
蛛网膜下腔出血	1(0.2)	0	0	0
硬脑膜下出血	0	0	1(0.2)	1(0.2)
晕厥	1(0.2)	1(0.2)	0	0
血小板减少症	1(0.2)	0	0	0
舌溃疡	1(0.2)	0	0	0
尿失禁	1(0.2)	0	0	0
尿路感染	1(0.2)	1(0.2)	0	0
尿道狭窄	0	0	1(0.2)	0
眩晕	1(0.2)	1(0.2)	0	0
体重增加	0	0	1(0.2)	0

*皮疹是分组术语，包括湿疹、钱币状湿疹、脱落皮疹、全身性皮疹、皮疹、皮炎、脱落性皮炎、牛皮癣、多汗、黄斑丘疹、黄斑疹、药物疹、多形性红斑、苔藓样角化症、瘙痒症、痒疹、皮肤脱落、皮肤病变、皮肤反应和毒性皮肤疹。

†新癌症肿瘤（良性、恶性和未特指的[包括孢囊和息肉]）是分组术语，包括恶性肿瘤、结肠腺瘤、结肠肿瘤、平滑肌肉瘤、口咽癌、乳头状瘤、直肠腺瘤、小细胞癌、胃腺瘤、结肠腺瘤、膀胱癌和非小细胞肺癌。

‡感染是分组术语，包括尿路感染、克雷伯氏菌（*Klebsiella*）感染、败血症、尿脓毒病、真菌感染、局部感染、肺感染、肺炎、真菌呼吸道感染、螨性皮炎、蜂窝织炎、细菌性支气管炎、流行性感冒、坏死性筋膜炎和病毒上呼吸道感染。

§缺血性心脏事件为分组术语，包括心肌梗塞、急性心肌梗塞、急性冠状动脉综合

征。

[0494]

**疼痛是分组术语，包括肢体疼痛、背痛、骨痛、上腹痛、下腹痛、肌肉骨骼疼痛、颈痛和非心脏性胸痛。

[0495]

表8: 安全性群体研究中研究人员报告的死亡原因

	阿帕鲁胺 (n=524)	安慰剂 (n=527)
最后给药 30 天内的所有死亡—人数 (%)	18(3.4)	23(4.4)
因前列腺癌所导致的死亡	8(1.5)	7(1.3)
因不良事件所导致的死亡	10(1.9)	16(3.0)
导致死亡的不良事件—数目 (%)		
呼吸衰竭	1(0.2)	2(0.4)
急性肾损伤	2(0.4)	0
急性心肌梗塞	1(0.2)	1(0.2)
猝死	0	2(0.4)
急性冠状动脉综合征	0	1(0.2)
心力衰竭	0	1(0.2)
[0496] 心脏呼吸停止	1(0.2)	0
心源性休克	1(0.2)	0
脑血管事件	1(0.2)	0
死亡	0	1(0.2)
体温过低	0	1(0.2)
颅内出血	0	1(0.2)
大肠溃疡穿孔	1(0.2)	0
心肌梗塞	1(0.2)	0
肺栓塞	0	1(0.2)
败血症	0	1(0.2)
硬脑膜下出血	0	1(0.2)
心脏性猝死	1(0.2)	0
自杀	0	1(0.2)
[0497] 尿脓毒病	0	1(0.2)
血管破裂	0	1(0.2)

[0498] 基于精细和灰色模型进行考虑竞争死亡风险的事后分析(表9)。Fine JP、Gray RJ, J Am Stat Assoc, 1999年, 第94卷, 第496-509页。示出阿帕鲁胺组相对于安慰剂组的亚分布风险比的估计值, 连同相应的95%置信限和来自Wald Chi-Square测试的P值。该事后分析的结果支持并确认了预先计划的分析结果。

[0499] 表9:阿帕鲁胺组相对于安慰剂组的子分布风险比的估计值

	P 值	风险比	风险比的 95%置信限	
	<0.0001	0.408	0.286	0.581
[0500] 细胞毒性化学疗法时间				
	0.1540	0.843	0.667	1.066
[0500] 疼痛进展时间				
	0.2004	0.789	0.549	1.134
[0500] 长期使用阿片类药物时间				
	0.2759	0.818	0.570	1.174
[0500] 骨骼相关事件时间				

[0501] 皮疹管理

[0502] 与阿帕鲁胺相关的皮疹通常被描述为全身性皮疹或黄斑丘疹。报告阿帕鲁胺组中 27.1% 的患者出现治疗引发的皮疹，而安慰剂组中 8.5% 的患者出现治疗引发的皮疹。用阿帕鲁胺 (6.3%) 和安慰剂 (0.6%) 治疗后报告 3 级皮疹。未报告史蒂文斯-约翰逊综合征或中毒性表皮坏死松解症。皮疹分别导致阿帕鲁胺组中的 12 名 (2.3%)、28 名 (5.3%) 和 44 名 (8.4%) 患者以及安慰剂组中的 1 名 (0.2%)、4 名 (0.8%) 和 5 名 (0.9%) 患者的治疗中止、剂量减少和给药中断。等级 ≥ 3 的皮疹分别导致阿帕鲁胺组和安慰剂组中的 7 名 (1.3%) 和 1 名 (0.2%) 患者的治疗中止 (表 7)。对于患有皮疹的患者，治疗包括局部用皮质类固醇、口服抗组胺药、全身性皮质类固醇、药物中断和剂量减少。皮疹开始的中值时间在阿帕鲁胺组中为 81 天，在安慰剂组中为 141 天。

[0503] 讨论

[0504] 在对患有转移性去势敏感性前列腺癌 (mCSPC) 的男性进行的该 3 期研究中，与安慰剂加 ADT 相比，阿帕鲁胺加 ADT 显著延长了总体生存期和放射影像学无进展生存期。基于疾病容量的死亡风险降低没有差异，并且在所分析的所有亚组 (包括先前暴露于多西他赛的患者) 中始终观察到放射影像学无进展生存期的益处。即使中止治疗的安慰剂组中的较高比例的患者接受延长寿命的前列腺癌后续疗法 (在阿帕鲁胺组和安慰剂组中分别为 170 名患者中的 64 名 [38%] 和 271 名患者中的 165 名 [61%]；表 5)，在阿帕鲁胺组中仍观察到较长生存期。基于来自该计划的第一次期中分析的结果，独立数据监测委员会建议不盲化，以允许接受安慰剂的患者交叉接受阿帕鲁胺。

[0505] 次要终点和探索性终点 (包括细胞毒性化学疗法时间和第二无进展生存期时间) 也有利于阿帕鲁胺治疗。与安慰剂加 ADT 相比，阿帕鲁胺加 ADT 还导致较高比例的患者实现不可检测的 PSA 水平和 PSA 进展时间延迟。在该例示研究中，在患有转移性去势敏感性前列腺癌的患者中初始用阿帕鲁胺治疗导致改善的临床结果。

[0506] 试验的意图是登记一组广泛的患有转移性去势敏感性前列腺癌的患者，从而导致某些患者亚组相对较小的局限性。例如，虽然所有患者在知情同意期间均承认服用多西他赛的生存益处，但在研究登记之前只有 11% 先前接受过多西他赛。这可能反映所感知到的患者对多西他赛的适应性以及患者选择或护理方法的差异。然而，阿帕鲁胺在所有亚组中临床益处的一致性令人信服的。

[0507] 高级别和严重不良事件的比率在阿帕鲁胺组和安慰剂组中没有差异。因不良事件而导致中止的比率在两个组中均较低。不良事件通常符合已知的阿帕鲁胺安全性特征。与用阿帕鲁胺治疗相关的皮疹是常见的，并且通常用抗组胺药和局部用糖皮质激素、剂量中断和剂量减少来管理。甲状腺功能减退是轻度至中度的，由促甲状腺激素监测，并且用左旋甲状腺素来管理。健康相关的生活质量也得以保持，并且各组之间没有差异，从而支持阿帕鲁

胺加ADT的耐药性。

[0508] 总之,在对患有转移性去势敏感性前列腺癌的患者(包括患有高容量和低容量疾病、先前服用多西他赛、先前采用针对局部疾病的治疗的那些患者)和先前诊断有或患有新生疾病的患者进行的例示研究中,将阿帕鲁胺添加到ADT显著延长了总体生存期并延迟了疾病进展,其中安全性特征与安慰剂加ADT没有显著差异,并且保持了健康相关的生活品质。

[0509] 阿帕鲁胺制剂

[0510] 为本研究提供的阿帕鲁胺片剂含有60mg的阿帕鲁胺。它的制造和提供由主办方负责。

[0511] 安慰剂作为片剂制剂提供,并且在尺寸、颜色和形状方面相匹配以使研究保持盲化。

[0512] 包装

[0513] 将阿帕鲁胺60mg片剂包装在具有儿童安全盖的120片规格、160cc高密度聚乙烯(HDPE)瓶中。

[0514] 实施例2:最终FDA批准的药物产品标签

[0515] FDA于2019年9月17日批准了ERLEADATM(阿帕鲁胺)的以下药物产品标签,ERLEADATM是阿帕鲁胺的参考列出的药物。

[0516]	处方信息要点 这些突出显示不包括安全有效地使用 ERLEADA 需要的所有信息。查看 ERLEADA 的完整处方信息。 用于口服的 ERLEADA* (阿帕鲁胺) 片剂 2018 年初始美国批准 -----最近的主要变化----- 适应症和用法(1) 2019 年 9 月 警告和注意事项(5) 2019 年 9 月 -----适应症和用法----- ERLEADA 是适于治疗患有以下疾病的患者的雄激素受体抑制剂: • 转移性去势敏感性前列腺癌(1) • 非转移性去势难治性前列腺癌。(1) -----剂量和施用----- ERLEADA, 240mg (四个 60mg 片剂), 每天一次口服施用。 整片吞咽片剂。ERLEADA 可随或不随食物服用(2.1) 患者还应同时接受促性腺激素释放激素(GnRH)类似物, 或应已接受双侧睾丸切除术。(2.1) -----剂型和强度----- 片剂: 60mg (3) -----禁忌症----- 无。	-----警告和注意事项----- • 接受 ERLEADA 的患者发生缺血性心血管事件。监测缺血性心脏病的体征和症状。优化心血管风险因素的管理。(5.1) • 接受 ERLEADA 的患者发生骨折。评估患者的骨折风险, 并且根据确定的指导原则用骨靶向剂治疗患者。(5.2) • 接受 ERLEADA 的患者发生跌倒, 老年人的发病率增加。评估患者的跌倒风险。(5.3) • 在 0.4% 的接受 ERLEADA 的患者中发生癫痫。在治疗期间发展出癫痫的患者中永久性地中止 ERLEADA。(5.4) • 胚胎-胎儿毒性: ERLEADA 可能导致胎儿伤害。建议拥有有生育潜力的女性伴侣的男性采用有效避孕措施。(5.5、8.1、8.3) -----不良反应----- 最常见的不良反应 (≥10%) 是疲劳、关节痛、皮疹、食欲下降、跌倒、体重减轻、高血压、热潮红、痢疾和骨折。(6.1) 要报告疑似不良反应, 请致电 1-800-526-7736 (1-800-JANSSEN) 与 Janssen Products, LP 联系, 或致电 1-800-FDA 1088 与 FDA 联系或访问 www.fda.gov/medwatch。 -----药物相互作用----- • 在伴随使用为 CYP3A4、CYP2C19、CYP2C9、UGT、P-gp、BCRP 或 OATP1B1 的敏感底物的药物时, 可导致这些药物的活性丧失。(7.2) 有关患者咨询信息和 FDA 批准的患者标签, 请参见 17。
--------	--	--

修订日期: 2019 年 9 月

完整的处方信息: 目录*	8 在特定群体中的使用
1 适应症和用法	8.1 怀孕
2 剂量和施用	8.2 哺乳
2.1 建议剂量	8.3 生殖潜力的女性和男性
2.2 剂量调整	8.4 小儿使用
3 剂型和强度	8.5 老年人使用
4 禁忌症	10 药物过量
5 警告和注意事项	11 说明书
5.1 缺血性心血管事件	12 临床药理学

	5.2 骨折	12.1 作用机制
	5.3 跌倒	12.2 药效学
	5.4 癫痫	12.3 药代动力学
	5.5 胚胎-胎儿毒性	13 非临床毒理学
[0517]	6 不良反应	13.1 致癌、诱变、生育能力受损
	6.1 临床试验经验	14 临床研究
	7 药物相互作用	16 如何供应/存放和处理
	7.1 其他药物对 ERLEADA 的效应	17 患者咨询信息
	7.2 ERLEADA 对其他药物的效应	
	*未列出从完整处方信息中省略的章节或小节。	

[0518] 完整处方信息

[0519] 1. 适应症和用法

[0520] ERLEADA适于治疗患有以下疾病的患者：

- [0521] • 转移性去势敏感性前列腺癌 (mCSPC)
- [0522] • 非转移性去势难治性前列腺癌 (nmCRPC)

[0523] 2 剂量和施用

[0524] 2.1 建议剂量

[0525] ERLEADA的建议剂量是240mg (四个60mg片剂)，每天一次口服施用。整片吞咽片剂。ERLEADA可随或不随食物服用。

[0526] 患者还应同时接受促性腺激素释放激素 (GnRH) 类似物，或应已接受双侧睾丸切除术。

[0527] 2.2 剂量调整

[0528] 如果患者经历大于或等于3级毒性或不能耐受的副作用，则保持给药直至症状改善至小于或等于1级或初始等级，然后以相同剂量或减少剂量 (180mg或120mg) 恢复 (如有必要)。

[0529] 3 剂型和强度

[0530] 片剂 (60mg)：略带黄色至灰色的绿色椭圆形膜包衣片剂，一侧具有凹入图案“AR 60”。

[0531] 4 禁忌症

[0532] 无。

[0533] 5 警告和注意事项

[0534] 5.1 缺血性心血管事件

[0535] 在接受ERLEADA的患者中发生缺血性心血管事件，包括导致死亡的事件。监测缺血性心脏病的体征和症状。优化对心血管风险因素诸如高血压、糖尿病或血脂异常的管理。考虑因3级和4级事件而中止ERLEADA。

[0536] 在患有nmCRPC的患者的随机研究 (SPARTAN) 中，4%的用ERLEADA治疗的患者和3%的用安慰剂治疗的患者发生缺血性心血管事件。在患有mCSPC的患者的随机研究 (TITAN) 中，4%的用ERLEADA治疗的患者和2%的用安慰剂治疗的患者发生缺血性心血管事件。在整个SPARTAN和TITAN研究中，6名 (0.5%) 的用ERLEADA治疗的患者和2名 (0.2%) 的用安慰剂治疗的患者死于缺血性心血管事件。在随机化的六个月内具有不稳定心绞痛、心肌梗塞或

充血性心力衰竭的当前证据的患者被排除在SPARTAN和TITAN研究之外。

[0537] 5.2骨折

[0538] 接受ERLEADA的患者发生骨折。评估患者的骨折风险。根据确定的治疗指导原则监测和管控有骨折风险的患者,并且考虑使用骨靶向剂。

[0539] 在患有非转移性去势难治性前列腺癌的患者们的随机研究 (SPARTAN) 中,在12%的用ERLEADA治疗的患者和7%的用安慰剂治疗的患者中发生骨折。3%的用ERLEADA治疗的患者和1%的用安慰剂治疗的患者发生3至4级骨折。对于用ERLEADA治疗的患者,骨折开始的中值时间为314天(范围:20至953天)。未在SPARTAN研究中进行常规骨密度评估和用骨靶向剂治疗骨质疏松。

[0540] 在患有转移性去势敏感性前列腺癌的患者们的随机研究 (TITAN) 中,在9%的用ERLEADA治疗的患者和6%的用安慰剂治疗的患者中发生骨折。3-4级骨折在两组中近似,为2%。对于用ERLEADA治疗的患者,骨折开始的中值时间为56天(范围:2至111天)。未在TITAN研究中进行常规骨密度评估和用骨靶向剂治疗骨质疏松。

[0541] 5.3跌倒

[0542] 在接受ERLEADA的患者中发生跌倒,并且在老年人中频率增加[参见在特定群体中的使用(8.5)]。评估患者的跌倒风险。

[0543] 在随机研究 (SPARTAN) 中,与9%的用安慰剂治疗的患者相比,16%的用ERLEADA治疗的患者发生跌倒。跌倒与意识丧失或癫痫无关。

[0544] 5.4癫痫

[0545] 接受ERLEADA的患者发生癫痫。在治疗期间发展出癫痫的患者中永久性地中止ERLEADA。未知抗癫痫药物是否将在使用ERLEADA时预防癫痫。在接受ERLEADA时告知患者发展出癫痫的风险,并且告知患者从事突然丧失意识可能对自己或他人造成伤害的任何活动的风险。

[0546] 在两次随机研究 (SPARTAN和TITAN) 中,五名(0.4%)用ERLEADA治疗的患者和一名(0.1%)用安慰剂治疗的患者发生癫痫。癫痫发生在ERLEADA开始后159至650天。排除具有癫痫病史、癫痫诱发因素或接受已知可减小癫痫阈值或诱导癫痫的药物的患者。在向患有癫痫的患者重新施用ERLEADA方面没有临床经验。

[0547] 5.5胚胎-胎儿毒性

[0548] ERLEADA的安全性和功效尚未在女性中确定。基于ERLEADA的作用机制,ERLEADA在施用给怀孕女性时可引起胎儿伤害和流产[参见临床药理学(12.1)]。建议拥有有生育潜力的女性伴侣的男性在治疗期间以及在最后给药ERLEADA后3个月内使用有效的避孕措施[参见在特定群体中的使用(8.1、8.3)]。

[0549] 6不良反应

[0550] 以下不良反应在标签的其他小节中更详细地讨论:小节

[0551] • 缺血性心血管事件[参见警告和注意事项(5.1)]。

[0552] • 骨折[参见警告和注意事项(5.2)]。

[0553] • 跌倒[参见警告和注意事项(5.3)]。

[0554] • 癫痫[参见警告和注意事项(5.4)]。

[0555] 6.1临床试验经验

[0556] 因为临床试验在广泛变化的条件下进行,所以在药物临床试验中观察到的不利反应速率不能与在另一种药物临床试验中观察到的不利反应速率直接比较,并且可能不反映在实践中观察到的速率。

[0557] 在来自随机化安慰剂对照临床试验 (TITAN和SPARTAN) 的用ERLEADA治疗的患者 ($\geq 2\%$, 相比于安慰剂) 中更频繁地发生的最常见不良反应 ($\geq 10\%$) 是疲劳、关节痛、皮疹、食欲下降、跌倒、体重减轻、高血压、热潮红、痢疾和骨折。

[0558] 转移性去势敏感性前列腺癌 (mCSPC)

[0559] TITAN: 随机化 (1:1)、双盲、安慰剂对照、多中心临床研究登记了患有mCSPC的患者。在该研究中,患者接受安慰剂或240mg/天剂量的ERLEADA。TITAN研究中的所有患者均接受伴随的促性腺激素释放激素 (GnRH) 类似物或先前进行双侧睾丸切除术。接受ERLEADA的患者的暴露中值持续时间为20个月 (范围: 0至34个月), 接受安慰剂的患者暴露中值持续时间为18个月 (范围: 0.1至34个月)。

[0560] 十名 (2%) 用ERLEADA治疗的患者死于不良反应。死亡的原因是缺血性心血管事件 ($n=3$)、急性肾损伤 ($n=2$)、心脏呼吸停止 ($n=1$)、心脏性猝死 ($n=1$)、呼吸衰竭 ($n=1$)、脑血管事件 ($n=1$) 和大肠溃疡穿孔 ($n=1$)。ERLEADA由于8%的患者发生不良反应而中止,最常见的原因是皮疹 (2%)。导致ERLEADA的剂量中断或减少的不良反应在23%的患者中发生: 最频繁的不良反应 ($>1\%$) 是皮疹、疲劳和高血压。20%的用ERLEADA治疗的患者和20%的接受安慰剂的患者发生严重不良反应。

[0561] 表1示出,在TITAN中ERLEADA组 $\geq 10\%$ 发生不良反应,与安慰剂组相比,发生频率的绝对增加为 $\geq 2\%$ 。表2示出, $\geq 15\%$ 的患者发生实验室异常,并且与安慰剂组相比,在ERLEADA组中更频繁 ($>5\%$)。

[0562] 表1: TITAN (mCSPC) 中的不良反应

系统器官类别 不良反应	ERLEADA N=524		安慰剂 N=527	
	所有等级 %	等级 3-4 %	所有等级 %	等级 3-4 %
一般异常及施药部位状况				
疲劳 ^{1,3}	26	3	25	2
肌肉骨骼和结缔组织紊乱				
[0563] 关节痛 ³	17	0.4	15	0.9
皮肤及皮下组织异常				
皮疹 ²	28	6	9	0.6
瘙痒症	11	<1	5	<1
血管疾病				
热潮红	23	0	16	0
高血压	18	8	16	9

[0564] ¹包括疲劳和无力

[0565] ²包括皮疹、黄斑丘疹、全身皮疹、荨麻疹、皮疹瘙痒、黄斑疹、结膜炎、多形红斑、皮疹丘疹、皮肤脱落、生殖器皮疹、红斑、口腔炎、药疹、口腔溃疡、皮疹脓疱、水泡、丘疹、天疱

疮、皮肤糜烂、皮炎和皮疹水疱

[0566] ³按照不良反应通用术语标准 (CTCAE), 这些事件的最高严重程度是3级

[0567] 在2%但少于10%的用ERLEADA治疗的患者中发生的另外的感兴趣的不良反应包括痢疾 (9%对比用安慰剂治疗的6%)、肌肉痉挛 (3%对比用安慰剂治疗的2%)、味觉障碍 (3%对比用安慰剂治疗的1%) 和甲状腺功能减退 (4%对比用安慰剂治疗的1%)。

[0568] 表2: 在TITAN (mCSPC) 中 $\geq 15\%$ 的用ERLEADA治疗的患者发生实验室异常并且发生率比安慰剂高 (所有等级的组间差异 $> 5\%$)

实验室异常	ERLEADA N=524		安慰剂 N=527	
	所有等级	等级 3-4	所有等级	等级 3-4
	%	%	%	%
[0569] <u>血液学</u>				
白血细胞减少	27	0.4	19	0.6
<u>化学</u>				
高甘油三酯血症 ¹	17	3	12	2

[0570] 1不反映空腹值

[0571] 非转移性去势难治性前列腺癌 (nmCRPC)

[0572] SPARTAN: 随机化 (2:1)、双盲、安慰剂对照、多中心临床研究登记了患有nmCRPC的患者。在该研究中, 患者接受安慰剂或240mg/天剂量的ERLEADA。SPARTAN研究中的所有患者均接受伴随的促性腺激素释放激素 (GnRH) 类似物或进行双侧睾丸切除术。接受ERLEADA的患者的暴露中值持续时间为16.9个月 (范围: 0.1至42个月), 接受安慰剂的患者的暴露中值持续时间为11.2个月 (范围: 0.1至37个月)。

[0573] 八名 (1%) 用ERLEADA治疗的患者死于不良反应。死亡的原因是感染 (n=4)、心肌梗塞 (n=3) 和脑出血 (n=1)。用安慰剂治疗的一名 (0.3%) 患者死于心肺骤停 (n=1) 不良反应, ERLEADA由于11%的患者中的不良反应而中止, 最常见的原因是皮疹 (3%)。导致ERLEADA的剂量中断或减少的不良反应在33%的患者中发生: 最常见的不良反应 ($> 1\%$) 是皮疹、痢疾、疲劳、恶心、呕吐、高血压和血尿。25%的用ERLEADA治疗的患者和23%的接受安慰剂的患者发生严重不良反应。最频繁的严重不良反应 ($> 2\%$) 是ERLEADA组中的骨折 (3%) 和安慰剂组中的尿滞留 (4%)。

[0574] 表3示出, 在SPARTAN中ERLEADA组 $\geq 10\%$ 发生不良反应, 与安慰剂组相比, 发生频率的绝对增加为 $\geq 2\%$ 。表4示出, $\geq 15\%$ 的患者发生实验室异常, 并且与安慰剂组相比, 在ERLEADA组中更频繁 ($> 5\%$)。

[0575] 表3: SPARTAN (nmCRPC) 中的不良反应

系统/器官类别 不良反应	ERLEADA N=803		安慰剂 N=398	
	所有等级 %	等级 3-4 %	所有等级 %	等级 3-4 %
一般异常及施药部位状况				
疲劳 ^{1,4}	39	1	28	0.3
肌肉骨骼和结缔组织疾病				
关节痛 ⁴	16	0	8	0
皮肤及皮下组织异常				
皮疹 ²	25	5	6	0.3
代谢及营养失调				
食欲下降 ⁵	12	0.1	9	0
[0576] 周边浮肿 ⁶	11	0	9	0
受伤、中毒和手术并发症				
跌倒 ⁴	16	2	9	0.8
骨折 ³	12	3	7	0.8
调查研究				
体重下降 ⁴	16	1	6	0.3
血管疾病				
高血压	25	14	20	12
热潮红	14	0	9	0
胃肠道疾病				
痢疾	20	1	15	0.5
恶心	18	0	16	0

[0577] ¹包括疲劳和无力

[0578] ²包括皮疹、黄斑丘疹、全身皮疹、荨麻疹、皮疹瘙痒、黄斑疹、结膜炎、多形红斑、皮疹丘疹、皮肤脱落、生殖器皮疹、红斑、口腔炎、药疹、口腔溃疡、皮疹脓疱、水泡、丘疹、天疱疮、皮肤糜烂和皮疹水疱

[0579] ³包括肋骨骨折、腰椎骨折、脊柱压缩性骨折、脊柱骨折、足部骨折、髌骨骨折、肱骨骨折、胸椎骨折、上肢骨折、骶骨骨折、手部骨折、耻骨骨折、髌臼骨折、踝关节骨折、压缩性骨折、肋软骨骨折、面骨骨折、下肢骨折、骨质疏松性骨折、腕关节骨折、撕脱骨折、腓骨骨折、尾骨骨折、骨盆骨折、桡骨骨折、胸骨骨折、应力骨折、外伤性骨折、颈椎骨折、股骨颈骨折以及胫骨骨折

[0580] ⁴按照不良反应通用术语标准 (CTCAE)，这些事件的最高严重程度是3级

[0581] ⁵包括食欲障碍、食欲下降、提早饱腹感和厌食症

[0582] ⁶包括外周水肿、全身水肿、水肿、生殖器水肿、阴茎水肿、外周肿胀、阴囊水肿、淋巴水肿、肿胀和局部水肿

[0583] 在用ERLEADA治疗的患者中，2%或更多发生的另外临床上显著的不良反应包括甲

状腺功能减退 (8.1%对比用安慰剂治疗的2%)、瘙痒症 (6.2%对比用安慰剂治疗的2%) 和心衰 (2.2%对比用安慰剂治疗的1%)。

[0584] 表4:在SPARTAN (nmCRPC) 中 $\geq 15\%$ 的用ERLEADA治疗的患者发生实验室异常并且发生率比安慰剂高 (所有等级的组间差异 $> 5\%$)

实验室异常	ERLEADA		安慰剂	
	N=803		N=398	
	所有等级 %	等级 3-4 %	所有等级 %	等级 3-4 %
<u>血液学</u>				
贫血	70	0.4	64	0.5
白细胞减少症	47	0.3	29	0
淋巴细胞减少症	41	2	21	2
<u>化学</u>				
高胆固醇血症 ¹	76	0.1	46	0
高血糖 ¹	70	2	59	1
高甘油三酯血症 ¹	67	2	49	0.8
高钾血症	32	2	22	0.5

[0586] ¹不反映空腹值

[0587] 皮疹

[0588] 在两个随机化、安慰剂对照临床研究的组合数据中,与ERLEADA相关联的皮疹最常被描述为黄斑或黄斑丘疹。报告26%的用ERLEADA治疗的患者和8%的用安慰剂治疗的患者出现皮疹不良反应。报告使用ERLEADA治疗 (6%) 和安慰剂 (0.5%) 出现3级皮疹 (定义为覆盖 $> 30\%$ 身体表面积[BSA])。

[0589] 皮疹开始发生在ERLEADA治疗的83天中值。皮疹在皮疹开始后的78天中值内在78%的患者中消退。通常采用口服抗组胺药、局部用皮质类固醇来管理皮疹,并且19%的患者接受全身性皮质类固醇。剂量减少或剂量中断分别发生在14%和28%的患者中。在剂量中断的患者中,59%的患者在重新引入ERLEADA时经历皮疹的复发。

[0590] 甲状腺功能减退

[0591] 在两个随机化、安慰剂对照临床研究的组合数据中,基于每4个月对促甲状腺激素 (TSH) 的评估,报告8%的用ERLEADA治疗的患者和2%的用安慰剂治疗的患者发生甲状腺功能减退。25%的用ERLEADA治疗的患者和7%的用安慰剂治疗的患者发生TSH升高。开始中值在第一预定的评估时。没有3级或4级不良反应。在5%的用ERLEADA治疗的患者中开始甲状腺替代疗法。当有临床指征时,甲状腺替代疗法应开始或调整剂量[参见药物相互作用 (7.2)]。

[0592] 7 药物相互作用

[0593] 7.1 其他药物对ERLEADA的效应

[0594] 强CYP2C8或CYP3A4抑制剂

[0595] 预计强CYP2C8或CYP3A4抑制剂的共同施用增加了活性部分 (未结合的阿帕鲁胺加

上效能调节的未结合的N-去甲基-阿帕鲁胺的总和)的稳态暴露。无需调整初始剂量,但应基于耐药性减少ERLEADA剂量[参见剂量和施用(2.2)]。预期CYP2C8或CYP3A4的轻度或中度抑制剂不影响阿帕鲁胺的暴露。

[0596] 7.2 ERLEADA对其他药物的效应

[0597] CYP3A4、CYP2C9、CYP2C19和UGT底物

[0598] ERLEADA是CYP3A4和CYP2C19的强诱导剂,并且是CYP2C9的弱诱导剂。将ERLEADA与主要被CYP3A4、CYP2C19或CYP2C9代谢的药物伴随使用可导致对这些药物的暴露减少。在可能的情况下建议替换这些药物,如果继续使用药物则评估活性损失。将ERLEADA与为UDP-葡萄糖醛酸转移酶(UGT)底物的药物伴随施用可致使暴露减少。如果必须将UGT底物与ERLEADA共同施用,则务必谨慎并评估活性损失[参见临床药理学(12.3)]。

[0599] P-gp、BCRP或OATP1B1底物

[0600] 在临床上,阿帕鲁胺表现为P-糖蛋白(P-gp)、乳腺癌抗性蛋白(BCRP)和有机阴离子转运多肽1B1(OATP1B1)的弱诱导剂。在稳态下,阿帕鲁胺减少了血浆对非索非那丁(P-gp底物)和罗苏伐他汀(BCRP/OATP1B1底物)的暴露。ERLEADA与作为P-gp底物的药物伴随使用。BCRP或OATP1B1可导致这些药物的暴露减少。如果为P-gp的基底,则务必谨慎。如果继续使用药物,则必须将BCRP或OATP1B1与ERLEADA共同施用并评估活性损失[参见临床药理学(12.3)]。

[0601] 8在特定群体中的使用

[0602] 8.1怀孕

[0603] 风险汇总

[0604] ERLEADA的安全性和功效尚未在女性中确定。基于ERLEADA的作用机制,ERLEADA可引起胎儿伤害和流产[参见临床药理学(12.1)]。没有关于孕妇使用ERLEADA的人类数据。ERLEADA未被指示用于女性,因此未用阿帕鲁胺进行动物胚胎-胎儿发育毒理学研究。

[0605] 8.2哺乳

[0606] 风险汇总

[0607] ERLEADA的安全性和功效尚未在女性中确定。没有关于人乳中阿帕鲁胺或其代谢物的存在、对母乳喂养儿童的影响或对乳生产的影响的数据。

[0608] 8.3生殖潜力的女性和男性

[0609] 避孕措施

[0610] 男性

[0611] 基于动物繁殖研究中的作用机制和发现,在治疗期间以及最后给药ERLEADA之后3个月内,建议拥有有生育潜力女性伴侣的男性患者采取有效避孕措施。[参见在特定群体中的使用(8.1)]。

[0612] 不育

[0613] 男性

[0614] 基于动物研究,ERLEADA可能损害有生育潜力的男性的生育能力[参见非临床毒理学(13.1)]。

[0615] 8.4小儿使用

[0616] 尚未确定ERLEADA对与儿科患者的安全性和有效性。

[0617] 8.5老年人使用

[0618] 在临床研究中接受ERLEADA的1327名患者中,19%的患者年龄小于65岁,41%的患者年龄为65岁至74岁,并且40%的患者年龄为75岁及以上。

[0619] 在老年人和年轻人患者之间未观察到有效性的总体差异。

[0620] 在用ERLEADA治疗的患者(n=1073)中,39%的65岁以下的患者、41%的65-74岁的患者和49%的75岁或以上的患者中发生3-4级不良反应。在接受ERLEADA和雄激素剥夺疗法

的患者中,老年人中发生跌倒的频率升高,发生在8%的年龄小于65岁的患者、10%的年龄为65-74岁的患者、19%的年龄为75岁或以上的患者中。

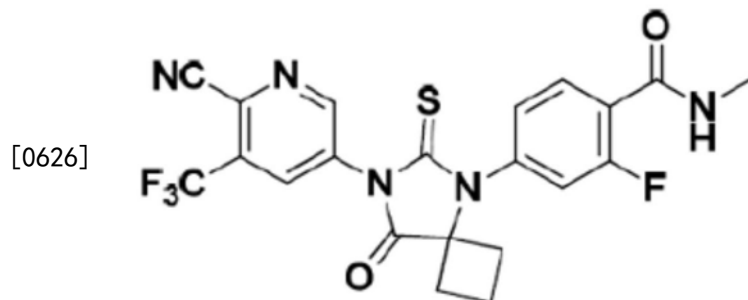
[0621] 10药物过量

[0622] 阿帕鲁胺过剂量没有已知的特异性解毒剂。在药物过量的情况下,停止使用ERLEADA,采取一般支持性措施,直至临床毒性减弱或消退。

[0623] 11说明书

[0624] ERLEADA的活性成分阿帕鲁胺是雄激素受体抑制剂。化学名称为4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺。阿帕鲁胺为白色至浅黄色的粉末。阿帕鲁胺在广泛的pH值范围内几乎不溶于水性介质中。

[0625] 分子量为477.44,分子式为 $C_{21}H_{15}F_4N_5O_2S$ 。结构式为



[0627] ERLEADA(阿帕鲁胺)以含有60mg阿帕鲁胺的适于口服施用的膜包衣片剂提供。片芯的非活性成分为:胶态无水二氧化硅、交联羧甲基纤维素钠、羟丙基甲基纤维素-乙酸琥珀酸酯、硬脂酸镁、微晶纤维素和硅化微晶纤维素。

[0628] 片剂成品具有包含以下赋形剂的可商购获得的膜包衣:氧化铁黑、氧化铁黄、聚乙二醇、聚乙烯醇、滑石粉和二氧化钛。

[0629] 12临床药理学

[0630] 12.1作用机制

[0631] 阿帕鲁胺是直接结合到AR的配体结合域的雄激素受体(AR)抑制剂。阿帕鲁胺抑制AR核转位,抑制DNA结合,并且阻碍AR介导的转录。主要代谢物N-去甲基阿帕鲁胺是不太有效的AR抑制剂,并且在体外转录中表现出三分之一的阿帕鲁胺活性。施用阿帕鲁胺导致在前列腺癌的小鼠异种移植物模型中肿瘤细胞增殖降低和凋亡增多,从而导致肿瘤体积减小。

[0632] 12.2药效学

[0633] 心脏电生理学

[0634] 在45名CRPC患者的开放式、无对照、多中心、单组专用QT研究中评估阿帕鲁胺

240mg每天一次对QTc间隔的影响。距基线的最大平均QTcF变化为12.4ms (两侧90%上CI: 16.0ms)。暴露-QT分析表明阿帕鲁胺及其活性代谢物的QTcF浓度依赖性增加。

[0635] 12.3药代动力学

[0636] 除非另外指明,否则阿帕鲁胺药动学参数表示为平均值[标准偏差(SD)]。阿帕鲁胺 C_{max} 和浓度曲线下面积(AUC)在30mg至480mg (0.125至2倍建议剂量)的每天一次重复给药后成比例增大。在施用建议剂量后,4周后实现阿帕鲁胺稳态,并且平均积聚比为约5倍。在稳态下,阿帕鲁胺 C_{max} 为6.0mcg/mL (1.7),AUC为100mcg-h/mL (32)。阿帕鲁胺血浆浓度的每天波动较低,其中平均峰谷比为1.63。通过重复给药观察到表观清除率(CL/F)的增加,这可能是由于阿帕鲁胺自身代谢的诱导。自诱导效应在建议剂量下可能达到其最大值,因为阿帕鲁胺在30mg至480mg的剂量范围内的暴露是与剂量成比例的。

[0637] 在建议剂量后的稳态下,主要活性代谢物N-去甲基阿帕鲁胺 C_{max} 为5.9mcg/mL (1.0)并且AUC为124mcg-h/mL (23)。N-去甲基阿帕鲁胺的特征在于稳态下的平坦浓度-时间特征图,其中平均峰谷比为1.27。重复剂量施用后,N-去甲基阿帕鲁胺的平均AUC代谢物/母体药物比为1.3。基于全身暴露、相对效能和药动学特征,N-去甲基阿帕鲁胺很可能有助于阿帕鲁胺的临床活性。

[0638] 吸收

[0639] 平均绝对口服生物利用率为约100%。达到血浆峰值浓度(C_{max})的中值时间为2小时(范围:1至5小时)。

[0640] 食物的效应

[0641] 在空腹条件下使用高脂肪膳食(约500至600脂肪卡路里、250碳水化合物卡路里和150蛋白质卡路里)向健康受试者施用阿帕鲁胺不会导致 C_{max} 和AUC出现临床相关变化。进食后达到 t_{max} 的中值时间延迟约2小时。

[0642] 分布

[0643] 阿帕鲁胺稳态下的平均表观分布体积为约276L。

[0644] 阿帕鲁胺有96%并且N-去甲基阿帕鲁胺有95%结合到血浆蛋白,无浓度依赖性。

[0645] 消除

[0646] 单次给药后阿帕鲁胺的CL/F为1.3L/h,并且在每天一次给药后可能由于CYP3A4自诱导而在稳态下增加至2.0L/h。在稳态下,患者体内阿帕鲁胺的平均有效半衰期为约3天。

[0647] 代谢

[0648] 代谢是消除阿帕鲁胺的主要途径。阿帕鲁胺主要被CYP2C8和CYP3A4代谢以形成活性代谢物N-去甲基阿帕鲁胺。单次给药后CYP2C8和CYP3A4对阿帕鲁胺代谢的贡献估计为58%和13%,但在稳态下分别变为40%和37%。

[0649] 在单次口服施用240mg放射性标记的阿帕鲁胺后,阿帕鲁胺占总AUC的45%,N-去甲基阿帕鲁胺占总AUC的44%。

[0650] 排泄

[0651] 在单次口服施用放射性标记的阿帕鲁胺后最长70天,65%的剂量在尿液中恢复(1.2%的剂量为未改变的阿帕鲁胺,2.7%的剂量为N-去甲基阿帕鲁胺),并且24%的剂量在粪便中恢复(1.5%的剂量为未改变的阿帕鲁胺,2%的剂量为N-去甲基阿帕鲁胺)。

[0652] 特定群体

[0653] 未观察到阿帕鲁胺或N-去甲基阿帕鲁胺的药动学基于年龄(18-94岁)、种族(黑人、非日本亚洲人、日本人)、轻度至中度(通过肾脏病饮食改良[MDRD]公式估计的eGFR 30-89mL/min 1.73m²)肾损伤、或轻度(Child-Pugh A)至中度(Child-Pugh B)肝损伤的临床显著差异。

[0654] 严重肾损伤或终末期肾脏疾病(eGFR ≤ 29mL/min/1.73m², MDRD)或严重肝损伤(Child-Pugh C)对阿帕鲁胺药动学的影响是未知的。

[0655] 药物相互作用

[0656] 其它药物对ERLEADA的效应

[0657] 强CYP2C8抑制剂

[0658] 在将ERLEADA以240mg单剂量与吉非罗齐(强CYP2C8抑制剂)共同施用后,阿帕鲁胺的C_{max}减小21%,而AUC增大68%。预测吉非罗齐使稳态阿帕鲁胺的C_{max}增大32%并且AUC增大44%。对于活性部分(未结合的阿帕鲁胺加上效能调节的未结合的N-去甲基阿帕鲁胺的总和),预测稳态C_{max}增大19%并且AUC增大23%。

[0659] 强CYP3A4抑制剂

[0660] 在将ERLEADA以240mg单剂量与依曲康唑(强CYP3A4抑制剂)共同施用后,阿帕鲁胺的C_{max}减小22%,而AUC则相似。预测酮康唑(强CYP3A4抑制剂)使单剂量阿帕鲁胺AUC增大24%,但对C_{max}无影响,预测酮康唑使稳态阿帕鲁胺C_{max}增大38%并使AUC增大51%。对于活性部分,预测稳态C_{max}增大23%并且AUC增大28%。

[0661] CYP3A4/CYP2C8诱导剂

[0662] 预测利福平(强CYP3A4和中等CYP2C8诱导剂)使稳态阿帕鲁胺的C_{max}减小25%并使AUC减小34%。对于活性部分,预测稳态C_{max}减小15%并且AUC减小19%。

[0663] 降酸剂

[0664] 阿帕鲁胺在相关生理pH条件下不可电离,因此预期酸降低剂(例如质子泵抑制剂、H₂受体拮抗剂、抗酸剂)不影响阿帕鲁胺的溶解度和生物利用率。

[0665] 影响转运蛋白的药物

[0666] 在体外,阿帕鲁胺及N-去甲基阿帕鲁胺是P-gp的底物,但不是BCRP、OATP1B1和OATP1B3的底物。由于阿帕鲁胺在口服施用后被完全吸收,P-gp不限制阿帕鲁胺的吸收,因此对P-gp的抑制或诱导预期不影响阿帕鲁胺的生物利用率。

[0667] ERLEADA对其它药物的效应

[0668] CYP底物

[0669] 体外研究表明,阿帕鲁胺和N-去甲基阿帕鲁胺是中度至强CYP3A4和CYP2B6诱导剂,是CYP2B6和CYP2C8的中度抑制剂,并且是CYP2C9、CYP2C19和CYP3A4的弱抑制剂。阿帕鲁胺和N-去甲基阿帕鲁胺不影响治疗学上相关浓度下的CYP1A2和CYP2D6。

[0670] ERLEADA与单次口服剂量的敏感CYP底物的共给药导致咪唑烷酮(CYP3A4底物)的AUC减小92%、奥美拉唑(CYP2C19底物)的AUC减小85%、以及S-华法林(CYP2C9底物)的AUC减小46%。ERLEADA在暴露于CYP2C8底物时不引起临床上显著的变化。

[0671] P-gp、BCRP和OATP1B1底物

[0672] ERLEADA与单次口服剂量的转运蛋白底物的共同施用导致非索非那丁(P-gp底物)的AUC减小30%和罗苏伐他汀(BCRP/OATP1B1底物)的AUC减小41%,但对C_{max}没有影响。

[0673] UGT底物

[0674] 阿帕鲁胺可诱导UGT。将ERLEADA与为UGT底物的药物伴随施用可导致对这些药物的暴露减少。

[0675] OCT2、OAT1、OAT3和MATES底物

[0676] 在体外,阿帕鲁胺和N-去甲基阿帕鲁胺抑制有机阳离子转运蛋白2 (OCT2)、有机阴离子转运蛋白3 (OAT3) 和多药及毒素外排转运蛋白 (MATE),但不抑制有机阴离子转运蛋白1。预测阿帕鲁胺在暴露于OAT3底物时不引起临床上显著的变化。

[0677] GnRH类似物

[0678] 在接受与阿帕鲁胺共同施用的醋酸亮丙瑞林 (GnRH类似物) 的mCSPC受试者中,PK数据表明阿帕鲁胺对亮丙瑞林的稳态暴露没有明显影响。

[0679] 13非临床毒理学

[0680] 13.1致癌、诱变、生育能力受损

[0681] 尚未进行长期动物研究来评估阿帕鲁胺的致癌潜力。阿帕鲁胺在细菌反向突变 (Ames) 测定中不诱导突变,并且在体外染色体畸变测定或体内大鼠骨髓微核试验或体内大鼠彗星试验中均不是基因毒性的。

[0682] 在雄性大鼠 (至多26周) 和狗 (至多39周) 中的重复剂量毒性研究中,在大鼠中 $\geq 25\text{mg/kg/天}$ (基于AUC为人类暴露的1.4倍) 和在狗中 $\geq 2.5\text{mg/kg/天}$ (基于AUC为人类暴露的0.9倍) 时,观察到生殖系统中的前列腺和精囊萎缩、无精/精子减少症、管状退行性变和/或增生或肥大。

[0683] 在雄性大鼠的生育能力研究中,在以 $\geq 25\text{mg/kg/天}$ (0.8倍于基于AUC的人类暴露) 给药4周后, (与未治疗的雌性配对时) 观察到精子浓度和运动性降低、精子形态异常增加、交配和生育率的降低以及次要性腺和附睾的重量减轻。在施用 150mg/kg/天 (基于AUC为人类暴露的5.7倍) 4周后,观察到由于着床前和/或着床后损失增加而导致活胎数减少。在最后一次阿帕鲁胺施用8周后,对雄性大鼠的效应是可逆的。

[0684] 14临床研究

[0685] ERLEADA的功效和安全性在两项随机化安慰剂对照的临床试验中得到证实。

[0686] TITAN (NCT02489318): 转移性去势敏感性前列腺癌 (mCSPC)

[0687] TITAN是随机化、双盲、安慰剂对照、多国临床试验,其中1052名患有mCSPC的患者被随机分配 (1:1),以每天一次 240mg 的剂量口服接受ERLEADA ($N=525$) 或每天一次接受安慰剂 ($N=527$)。TITAN试验中的所有患者均接受了伴随GnRH类似物或先前进行过双侧睾丸切除术。患者根据诊断时的格里森评分、先前是否使用多西他赛和世界各地进行分层。患有高容量和低容量mCSPC两者的患者有资格参与研究。高容量疾病被定义为涉及具有I处骨病变或存在4处或更多处骨病变的内脏的转移。其中至少1处骨病变必须位于脊柱和骨盆骨之外的骨性结构中。

[0688] 以下患者人口统计和基线疾病特征在治疗组之间取得平衡。中值年龄为68岁 (范围43-94岁),并且23%的患者为75岁或以上。种族分布为68%的白种人、22%的亚洲人和2%的黑人。百分之六十三 (63%) 的患者患有高容量疾病并且37%的患者患有低容量疾病。百分之十六 (16%) 的患者先前接受过前列腺外科手术、放射疗法或两者。大多数患者具有8或更高的格里森评分 (67%)。百分之六十八 (68%) 的患者先前接受过抗雄激素 (比卡鲁胺、

氟他胺或尼鲁米特)治疗。在研究入选时,除安慰剂组中的患者之外的所有患者具有0或1的“美国东部肿瘤协作组体能状态(ECOG PS)”得分。

[0689] 研究的主要功效结果量度是总体生存期(OS)和放射影像学无进展生存期(PFS)。放射影像学无进展生存期基于研究人员评估,并且被定义为从随机化到放射影像学疾病进展或死亡的时间。放射影像学疾病进展通过确定(前列腺癌工作组2标准)在骨扫描上鉴定2处或更多处新骨病变和/或软组织疾病进展来限定。

[0690] 与随机化接受安慰剂的患者相比,在随机化接受ERLEADA的患者中证实了OS和rPFS的统计意义上的显著改善。OS的结果基于预先指定的期中功效分析。TITAN的功效结果汇总于表5以及图1和图2中。

[0691] 表5:功效结果汇总-意向治疗mCSPC群体(TITAN)

	终点	ERLEADA	安慰剂
		N=525	N=527
[0692]	总体生存期 ^a		
	死亡 (%)	83 (16%)	117 (22%)
	中值, 月 (95% CI) ^d	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	风险比 (95% CI) ^b	0.67 (0.51, 0.89)	
	p值 ^c	0.0053	
[0693]	放射影像学无进展生存期		
	疾病进展或死亡 (%)	134 (26%)	231 (44%)
	中值, 月 (95% CI) ^d	NE (NE, NE)	22.1 (18, 33)
	风险比 (95% CI) ^b	0.48 (0.39, 0.60)	
	p值 ^c	<0.0001	

[0694] ^a期中分析基于计划用于最终分析的事件数目的50%,分配 α 为0.01。

[0695] ^b风险比来自分层比例风险模型,风险比<1有利于ERLEADA

[0696] ^c p值来自根据诊断时的格里森评分(≤ 7 与 > 7)、地区(NA/EU与其他国家及地区)和先前是否使用多西他赛(是与否)进行分层的对数秩检验

[0697] ^d NE=不可估计

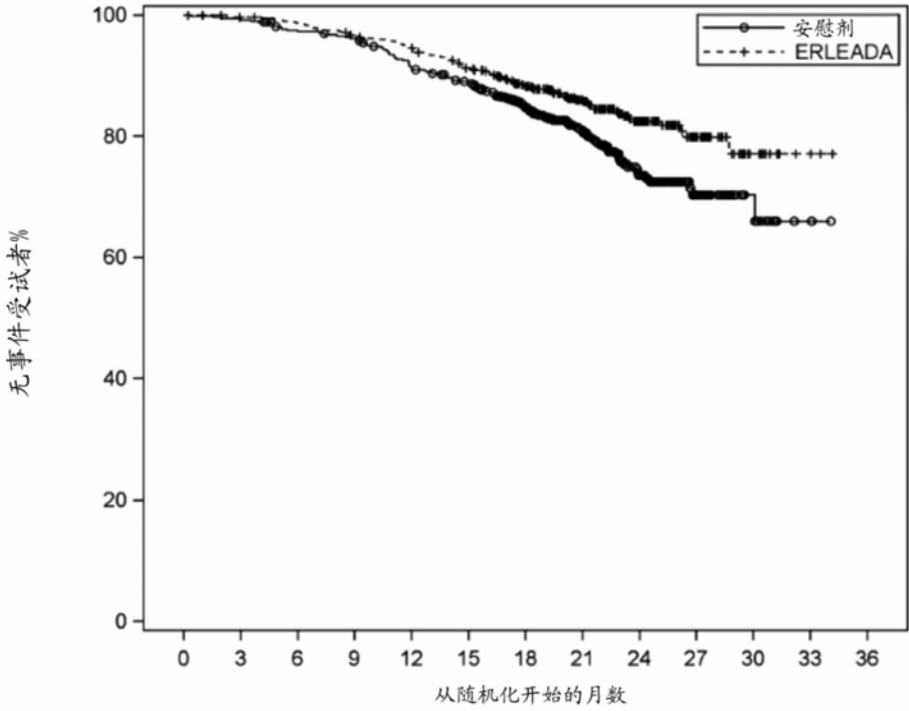
[0698] 在以下患者亚组中观察到rPFS的一致的改善:疾病容量(高与低)、先前是否使用多西他赛(是或否)和诊断时的格里森评分(≤ 7 与 > 7)。

[0699] 在以下患者亚组中观察到OS的一致的改善:疾病容量(高与低)和诊断时的格里森评分(≤ 7 与 > 7)。

[0700] 用ERLEADA治疗在统计意义上显著延迟了细胞毒性化学疗法的开始(HR=0.39, 95%CI (0.27, 0.56); $p < 0.0001$)。

[0701] 图1:总体生存期(OS)的卡普兰-梅尔图;意向治疗mCSPC群体(TITAN)

[0702]

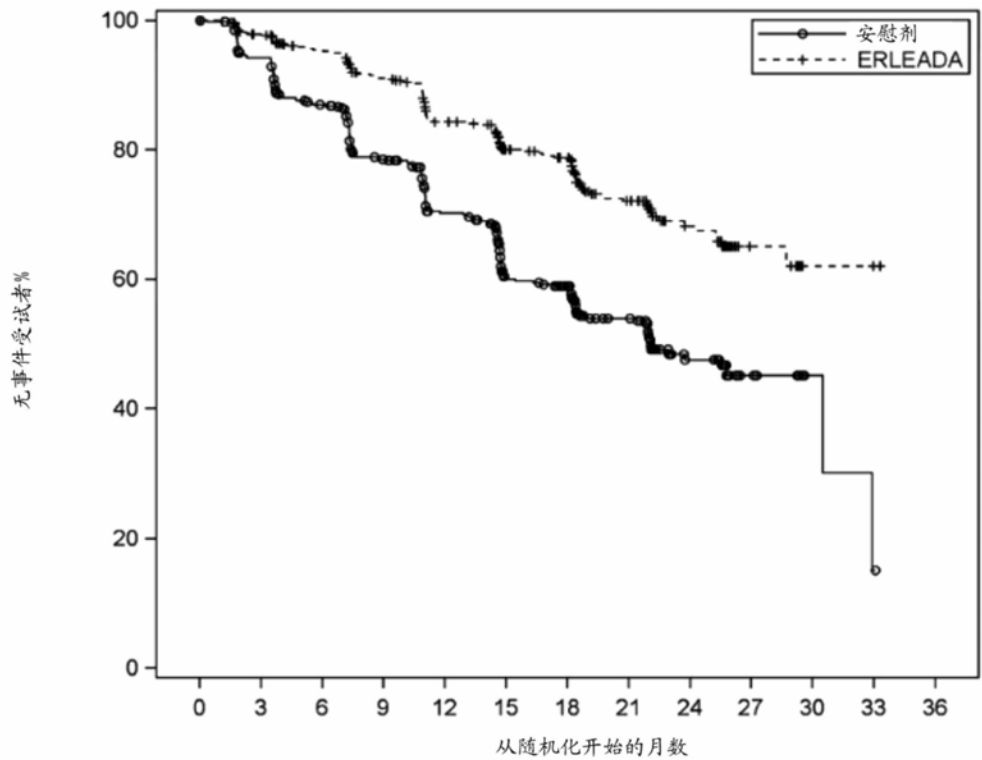


处于危险中的受试者

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

[0703] 图2:放射摄影学无进展生存期 (rPFS) 的卡普兰-梅尔图;意向治疗mCSPC群体 (TITAN)

[0704]



处于危险中的受试者

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

[0705] SPARTAN (NCT01946204) : 非转移性去势难治性前列腺癌 (nmCRPC)

[0706] SPARTAN是多中心、双盲、随机化(2:1)、安慰剂对照临床试验,其中1207名患有nmCRPC的患者被随机分配(2:1),以每天一次240mg的剂量口服接受ERLEADA(N=806)或每天一次接受安慰剂(N=401)。SPARTAN试验中的所有患者均接受了伴随GnRH类似物或进行过双侧睾丸切除术。患者按前列腺特异性抗原(PSA)倍增时间(PSADT)、骨保护剂的使用和局部疾病进行分层。要求患者的PSADT≤10个月,并且通过盲化独立中心评审(BICR)确认非转移性疾病。PSA结果是盲的,并且不用于治疗中止。随机分配到任一组的患者因为通过BICR确认的放射影像学疾病进展、仅限于局部的进展、新治疗开始、不可接受的毒性或退出而中止治疗。

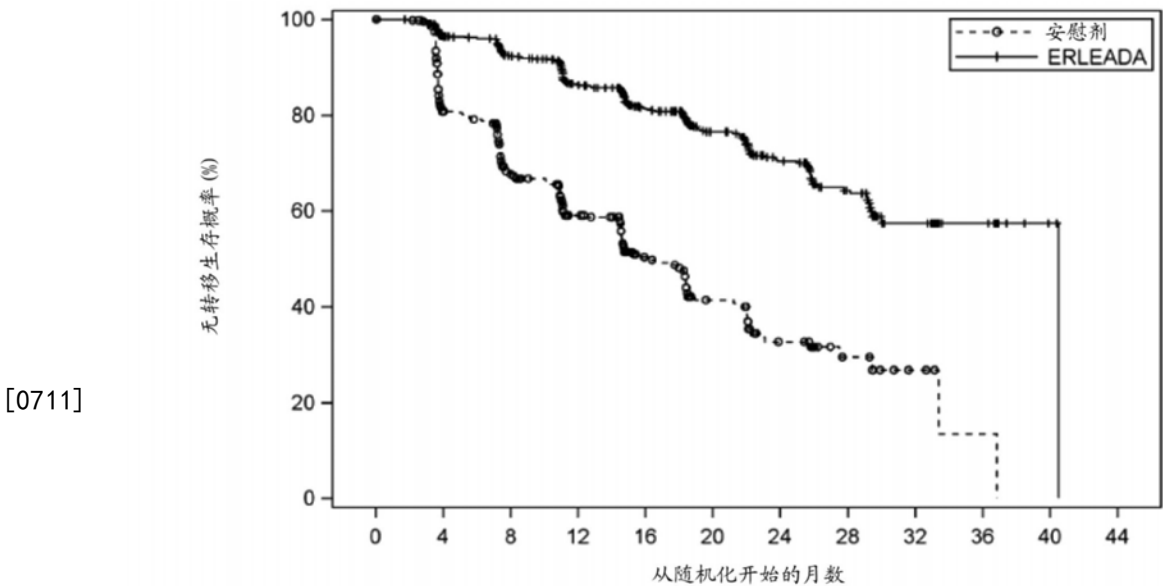
[0707] 以下患者人口统计和基线疾病特征在治疗组之间取得平衡。中值年龄为74岁(范围48-97岁),并且26%的患者为80岁或以上。种族分布为66%白人、12%亚洲人和6%黑人。两个治疗组中百分之七十七(77%)的患者先前接受过前列腺的外科手术或放射疗法。大多数患者具有7或更高的格里森评分(78%)。在研究入选时百分之十五(15%)的患者具有2cm盆腔淋巴结。百分之七十三(73%)的患者先前接受过抗雄激素治疗;69%的患者接受过比卡鲁胺,并且10%的患者接受过氟他胺。在研究入选时,所有患者具有0或1的“美国东部肿瘤协作组体能状态(ECOG PS)”得分。在中止研究治疗的患者中(安慰剂组N=279,ERLEADA组N=314),与用ERLEADA治疗的患者(56%)相比,用安慰剂治疗的患者接受后续疗法的比例更大(80%)。总体而言,在2%的患者中出现仅限于局部的进展。

[0708] 研究的主要功效结果量度是无转移生存期(MFS),无转移生存期被定义为从随机

化到BICR确认的远处转移的首次证据的时间,远处转移被定义为髂分叉以上的新病变或软组织病变或增大的淋巴结,或因任何原因导致的死亡,以先发生者为准。另外的功效终点是转移时间(TTM)、无进展生存期(PFS)(也包括局部进展)、症状进展时间和总体生存期(OS)。

[0709] 与随机化为接受安慰剂的患者相比,在随机化为接受ERLEADA的患者中证实了MFS的统计意义上的显著改善。在包括PSADT(≤6个月或>6个月)、使用先前骨保护剂(是或否)和局部疾病(N0或N1)的患者亚组中观察到一致的结果。TTM、PFS和症状进展时间的统计意义上的显著改善支持了主要功效结果。总体生存期(OS)数据在最终MFS分析时不成熟(所需事件数的24%)。来自SPARTAN的MFS、TTM和PFS的功效结果汇总于图3和表6中。

[0710] 图3:SPARTAN (nmCRPC) 中的卡普兰-梅尔无转移生存期(MFS) 曲线



处于危险中的受试者

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

[0712] 表6:BICR评估的功效结果 (SPARTAN)

[0713]

终点	事件数(%)		中值[月(95% CI)]		HR (95% CI) p 值 (对数秩检验)
	ERLEADA (n=806)	安慰剂 (N=401)	ERLEADA	安慰剂	
无转移生存期	184 (23%)	194 (48%)	40.5 (NE, NE)	16.2 (15,18)	0.28(0.23,0.35) <0.0001
转移时间	175 (22%)	191 (48%)	40.5 (NE, NE)	16.6 (15,18)	0.27(0.22,0.34) <0.0001
无进展生存期	200 (25%)	204 (51%)	40.5 (NE, NE)	14.7 (14,18)	0.29(0.24,0.36) <0.0001

[0714] ¹所有分析按PSA倍增时间、骨保护剂使用和局部疾病状态分层。

[0715] NE=不可估计

[0716] 16如何供应/存放和处理

[0717] ERLEADA (阿帕鲁胺) 60mg膜包衣片剂为略带黄色至灰绿色的椭圆形片剂,一侧具有凹入图案“AR 60”。ERLEADA 60mg片剂以120片/瓶提供。每个瓶包含硅胶干燥剂。

[0718] NDC编号59676-600-12

[0719] 存放和处理

[0720] 存放于20℃至25℃ (68°F至77°F) 下:允许范围扩大到15℃至30℃ (59°F至86°F) [参见USP控制的室温]。

[0721] 存放在原始包装中。请勿丢弃干燥剂。避光防潮。

[0722] 17患者咨询信息

[0723] 建议患者阅读FDA批准的患者标签(患者信息)。

[0724] 缺血性心血管事件

[0725] • 告知患者ERLEADA与缺血性心血管事件相关。如果出现任何暗示心血管事件的症状,则建议患者立即就医[参见警告和注意事项(5.1)]。

[0726] 跌倒和骨折

[0727] • 告知患者ERLEADA与跌倒和骨折的发生率增加相关[参见警告和注意事项(5.2、5.3)]。

[0728] 癫痫

[0729] • 告知患者ERLEADA与增加的癫痫风险相关。讨论可诱发癫痫的病症和可能减小癫痫阈值的药物,告知患者从事突然丧失意识可能对自己或他人造成严重伤害的任何活动的风险。如果患者发生癫痫,告知患者立即联系其医疗保健提供者[参见警告和注意事项(5.4)]。

[0730] 皮疹

[0731] • 告知患者ERLEADA与皮疹相关,并且告知其医疗保健提供者患者是否发展出皮疹[参见不良反应(6.1)]。

[0732] 剂量和施用

[0733] • 告知接受伴随的促性腺激素释放激素(GnRH)类似物疗法的患者,他们需要在用ERLEADA治疗的过程中维持该治疗。

[0734] • 指导患者每天在相同时间服用其剂量(每天一次)。ERLEADA可随或不随食物服用。应整片吞咽每个片剂。

[0735] • 告知患者,在漏服ERLEADA日剂量的情况下,他们应在同一天尽快服用其正常剂量并且在第二天恢复到正常日程表。患者不应服用额外的片剂来补足漏服剂量[参见剂量和施用(2.1)]。

[0736] 胚胎-胎儿毒性

[0737] • 告知患者ERLEADA可能对发育中的胎儿有害。建议拥有有生育潜力的女性伴侣的男性患者在治疗期间以及最后给药ERLEADA之后3个月内使用有效的避孕措施。建议男性患者与孕妇发生性关系时使用避孕套[参见警告和注意事项(5.5)]。

[0738] 不育

[0739] • 告知男性患者,ERLEADA可能损害生育能力,并且在治疗期间以及以及最后给药ERLEADA之后3个月内请勿捐精[参见在特定群体中的使用(8.3)]。

[0740] 由以下公司制造:

[0741] Janssen Ortho LLC

- [0742] Gurabo,PR 00778
- [0743] 为以下公司制造:
- [0744] Janssen Products,LP
- [0745] Horsham,PA 19044
- [0746] ©2019 Janssen Pharmaceutical Companies

[0747]

患者信息 ERLEADA[®] (er lee'dah) (阿帕鲁胺) 片剂	
什么是 ERLEADA? ERLEADA 是用于治疗前列腺癌的处方药: • 其已扩散到身体的其他部位并且仍然响应于降低睾酮的医疗或外科治疗, 或者 • 其未扩散到身体的其他部位并且不再响应于降低睾酮的医疗或外科治疗。 尚不清楚 ERLEADA 对于女性是否安全和有效。 尚不清楚 ERLEADA 对于儿童是否安全和有效。	
	在服用 ERLEADA 之前, 将您的所有医疗状况告知您的医疗保健提供者, 包括: • 有心脏病史 • 患有高血压 • 患有糖尿病 • 您血液中存在异常量的脂肪或胆固醇 (血脂异常) • 有癫痫、脑损伤、中风或脑肿瘤病史怀孕或计划怀孕 • ERLEADA 可能对您的未出生婴儿造成伤害并流产 (小产) 。 • 拥有怀孕或可能怀孕的伴侣。 ◦ 拥有有怀孕潜力的女性伴侣的男性在治疗期间以及最后给药 ERLEADA 之后 3 个月内使用有效的避孕措施 (避孕药) 。 ◦ 男性应在与怀孕女性发生性关系期间使用避孕套。 如果您对出生控制存在疑问, 请与您的医疗保健提供者沟通。 • 正在母乳喂养或计划母乳喂养。尚不清楚 ERLEADA 是否会进入母乳。
	将您服用的所有药物告知您的医疗保健提供者, 包括处方药和非处方药、维生素和草本植物补充剂。ERLEADA 可能与许多其他药物相互作用。 在与开具 ERLEADA 处方的医疗保健提供者沟通之前, 您不应开始或停止任何药物。 了解您服用的药物。在获得新药时, 请保留其清单以展示给您的医疗保健提供者和药剂师。
我应如何服用 ERLEADA? • 完全遵照您的医疗保健提供者的医嘱服用 ERLEADA。	

[0748]

- 如果需要，您的医疗保健提供者可更改您的剂量。
- 在未与您的医疗保健提供者沟通的情况下，请勿停止服用您处方剂量的 ERLEADA。
- 每天 1 次服用您处方剂量的 ERLEADA，每天在相同时间服用。
- 随或不随食物服用 ERLEADA。
- 整片吞咽 ERLEADA 片剂。
- 如果您漏服 ERLEADA 剂量，请在同一天尽快服用正常剂量。在第二天恢复到正常日程表。不应服用额外的片剂来补足漏服剂量。
- 您应在用 ERLEADA 治疗期间开始或继续促性腺激素释放激素（GnRH）类似物疗法，除非您已经过手术来降低体内睾酮量（外科手术去势）。
- 如果您服用过多 ERLEADA，请致电您的医疗保健提供者或前往最近的医院急诊室。

ERLEADA 的可能副作用是什么？

ERLEADA 可引起严重的副作用，包括：

- 心脏病。在用 ERLEADA 治疗期间，已在一些人中发生可导致死亡的心脏动脉阻塞。您的医疗保健提供者将监测您在使用 ERLEADA 治疗期间心脏问题的体征和症状。如果您在使用 ERLEADA 治疗期间在休息时或在活动时感到胸痛或不适，或者呼吸短促，请立即致电您的医疗保健提供者或前往最近的医院急诊室。
- 骨折和跌倒。ERLEADA 治疗可导致骨骼和肌肉弱化，并且可增加跌倒和骨折风险。在用 ERLEADA 治疗期间，患者中发生过跌倒和骨折。您的医疗保健提供者将监视您在使用 ERLEADA 治疗期间跌倒和骨折的风险。
- 癫痫。用 ERLEADA 治疗可增加您患癫痫的风险。您应避免意识突然丧失可能对自己或他人造成严重伤害的活动。如果您失去意识或发作癫痫，请立即告知您的医疗保健提供者。如果您在治疗期间发作癫痫，您的医疗保健提供者将停止 ERLEADA。

ERLEADA 的最常见副作用包括：

- | | |
|--------------------------------|--------|
| • 感觉非常疲劳 | • 体重减轻 |
| • 关节疼痛 | • 高血压 |
| • 皮疹。如果您患上皮疹，
请告诉您的医疗保健提供者。 | • 热潮红 |
| • 食欲下降 | • 痢疾 |
| • 跌倒 | • 骨折 |

[0749]

ERLEADA 可在男性中引起生育问题，这可影响成为父亲的能力。如果您担心能生育能力，请与您的医疗保健提供者沟通。在用 ERLEADA 治疗期间以及 ERLEADA 最后给药之后 3 个月内请勿捐精。

告知您的医疗保健提供者，您是否受到任何副作用困扰并且无法消除。

这些不是 ERLEADA 的所有可能的副作用。

关于副作用的医疗建议，请致电您的医生。您可致电 1-800-FDA-1088 向 FDA 报告副作用

我该如何存放 ERLEADA？

- 将 ERLEADA 存放在 68°F 至 77°F (20°C 至 25°C) 之间的室温下
- 将 ERLEADA 存放在原始包装中。
- ERLEADA 瓶包含干燥剂包以帮助保持药物干燥（保护其免受湿气的影响）。请勿扔掉（丢弃）干燥剂。
- 保护 ERLEADA 免受光和湿气的影响。

确保儿童不可触及 ERLEADA 和所有药物。

关于 ERLEADA 的安全有效使用的一般信息。

药物有时出于非患者信息宣传单中列出的目的而被开出处方。请勿将 ERLEADA 用于未开出处方的病症，请勿将 ERLEADA 给其他人服用，即使他们具有与您相同的症状，药物也可能伤害他们。如果您想要更多信息，请与您的医疗保健提供者沟通。您可向您的医疗保健提供者或药剂师询问为健康专业人士编写的 ERLEADA 相关信息。

ERLEADA 中的成分是什么？

活性成分：阿帕鲁胺

非活性成分：胶态无水二氧化硅、交联羧甲基纤维素钠、羟丙基甲基纤维素-乙酸琥珀酸酯、硬脂酸镁、微晶纤维素和硅化微晶纤维素。膜包衣含有氧化铁黑、氧化铁黄、聚乙二醇、聚乙烯醇、滑石粉和二氧化钛。

由以下公司制造：Janssen Ortho LLC, Gurabo, PR 00778

为以下公司制造：Janssen Products, LP, Horsham, PA 19044

©2019 Janssen Pharmaceutical Companies

有关更多信息，请联系 Janssen Products, LP，可致电 1-800-526-7736 (1-800-JANSSEN) 或访问 www.erleada.com。

[0750] 该患者信息已被美国食品药品监督管理局批准。修订日期2019年9月

[0751] 本文描述的实施例和实施方案仅用于例示目的，并且将向本领域的技术人员建议考虑到各种修改或变化，这些修改或变化包括在本申请的实质和范围以及所附权利要求书的范围内。

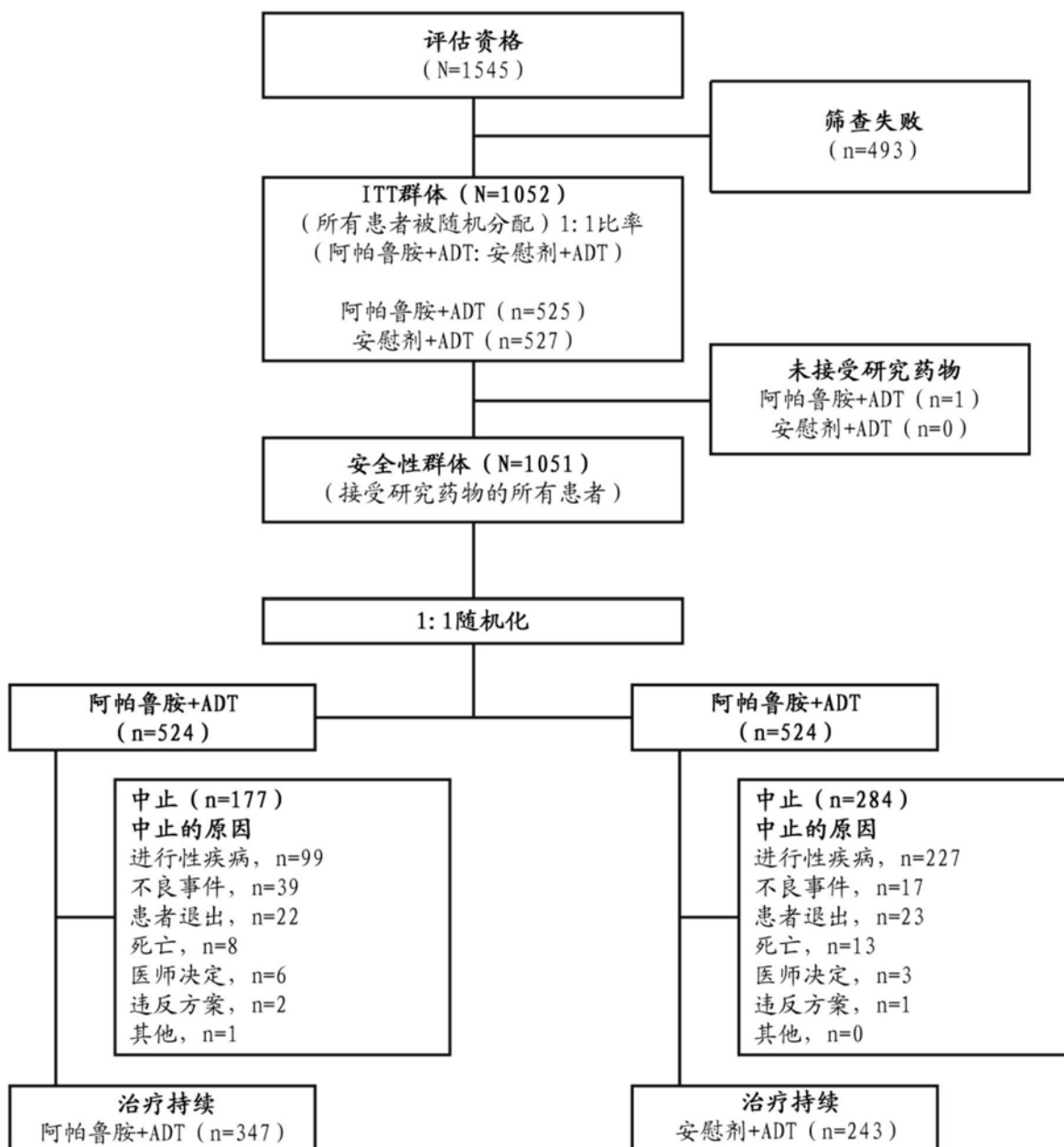


图1

A 放射摄影学无进展生存期

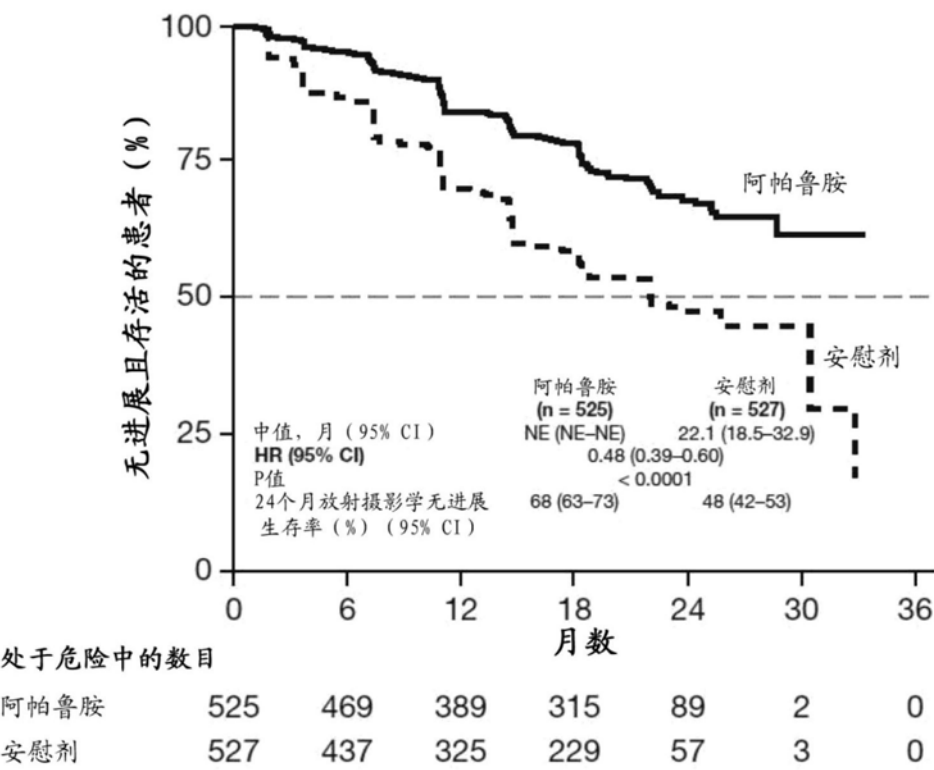


图2A

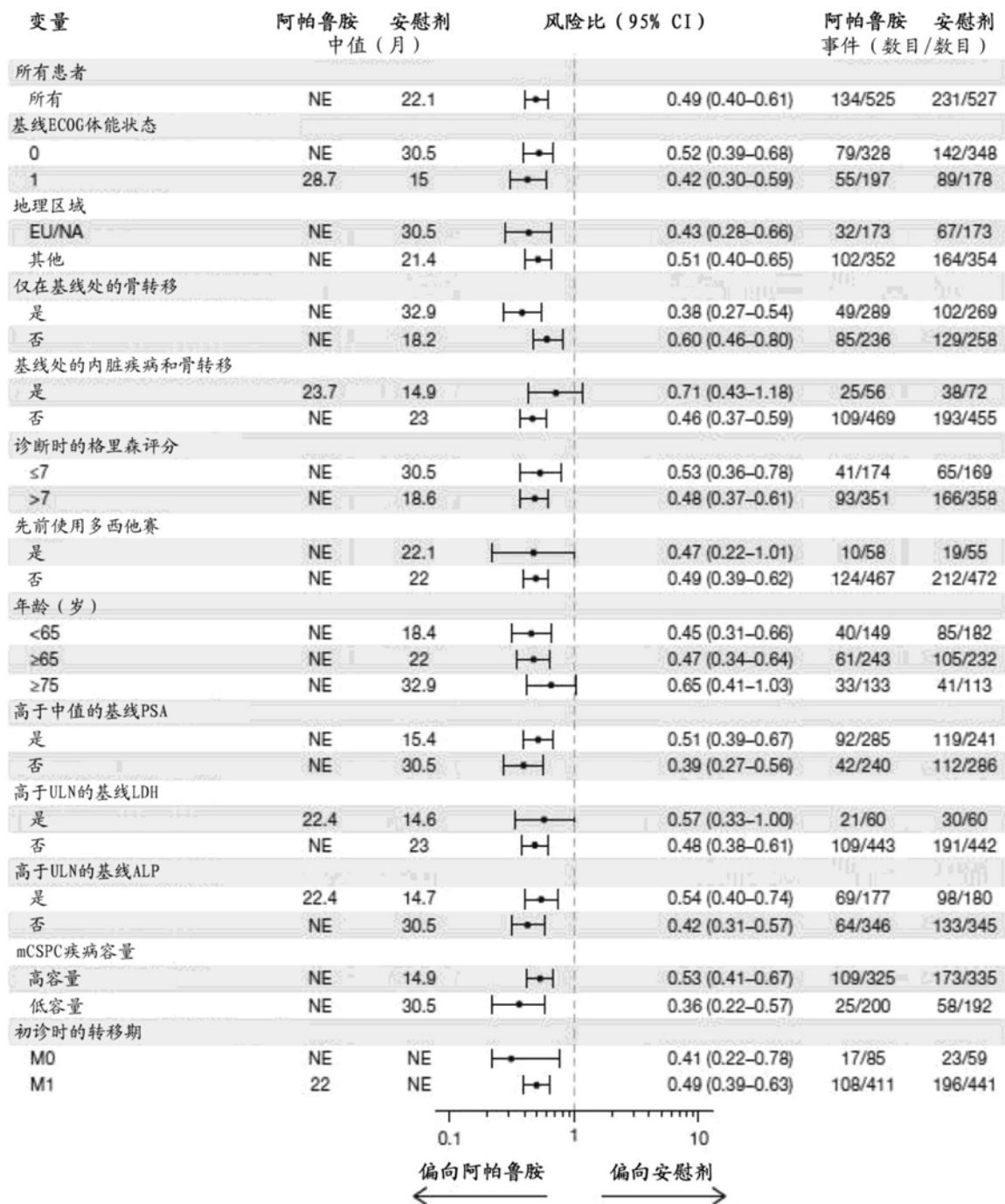


图2B

A 总体生存期

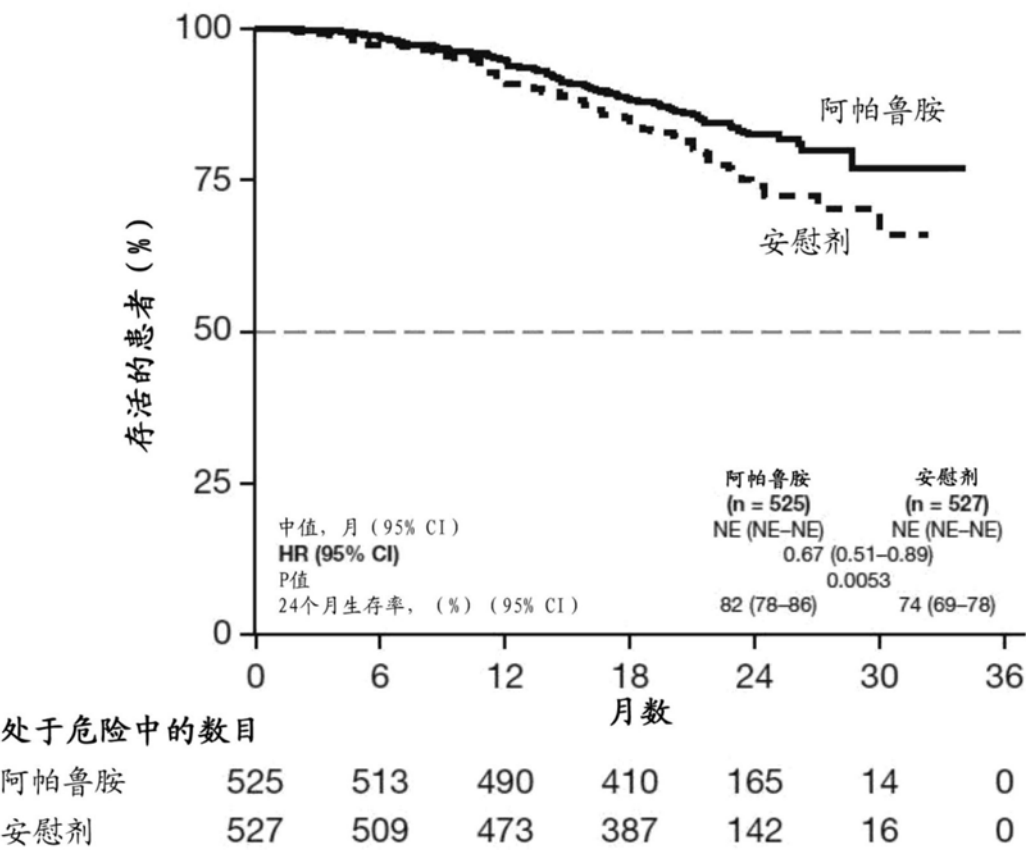


图3A

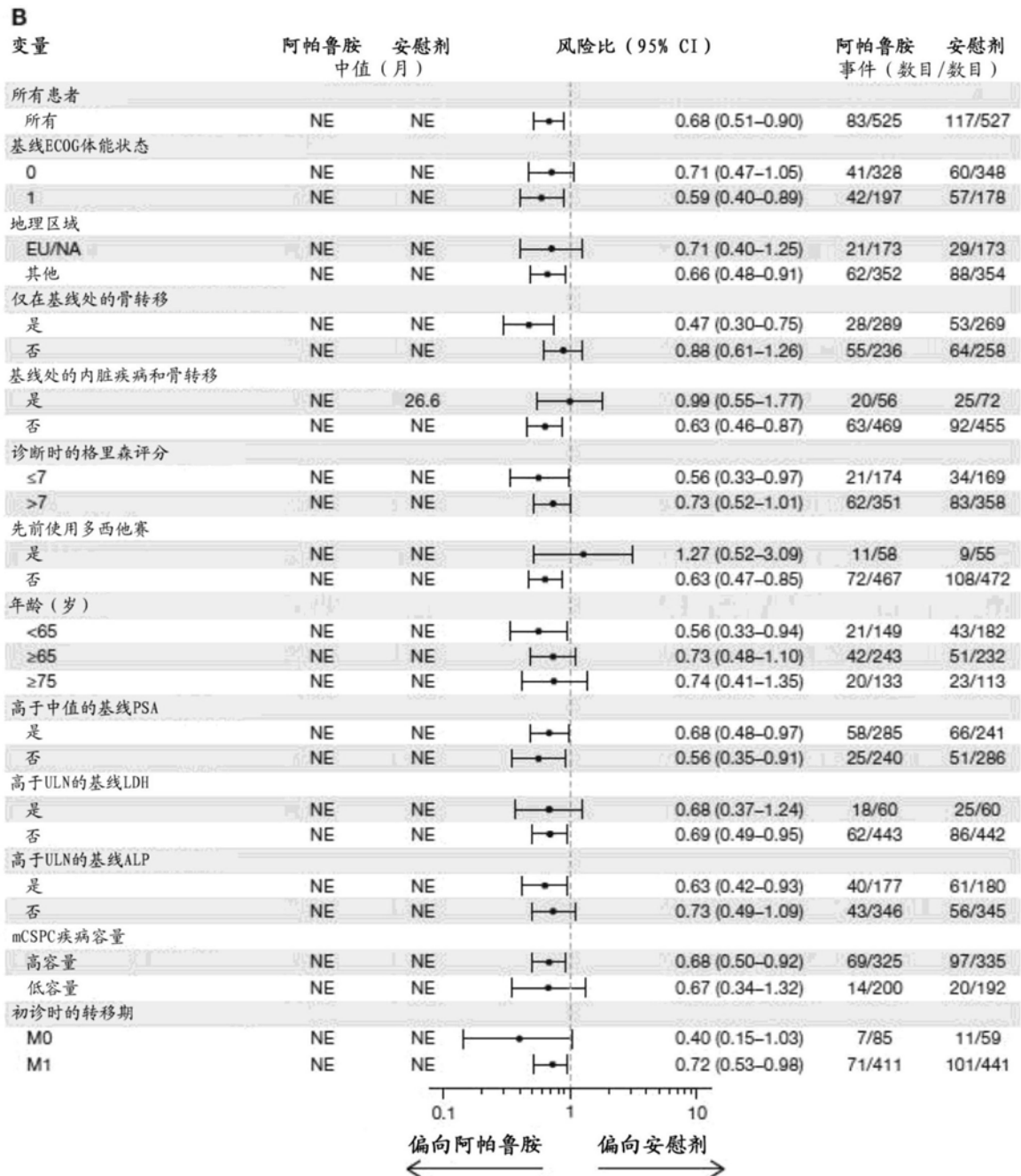


图3B

细胞毒性化疗法开始时间

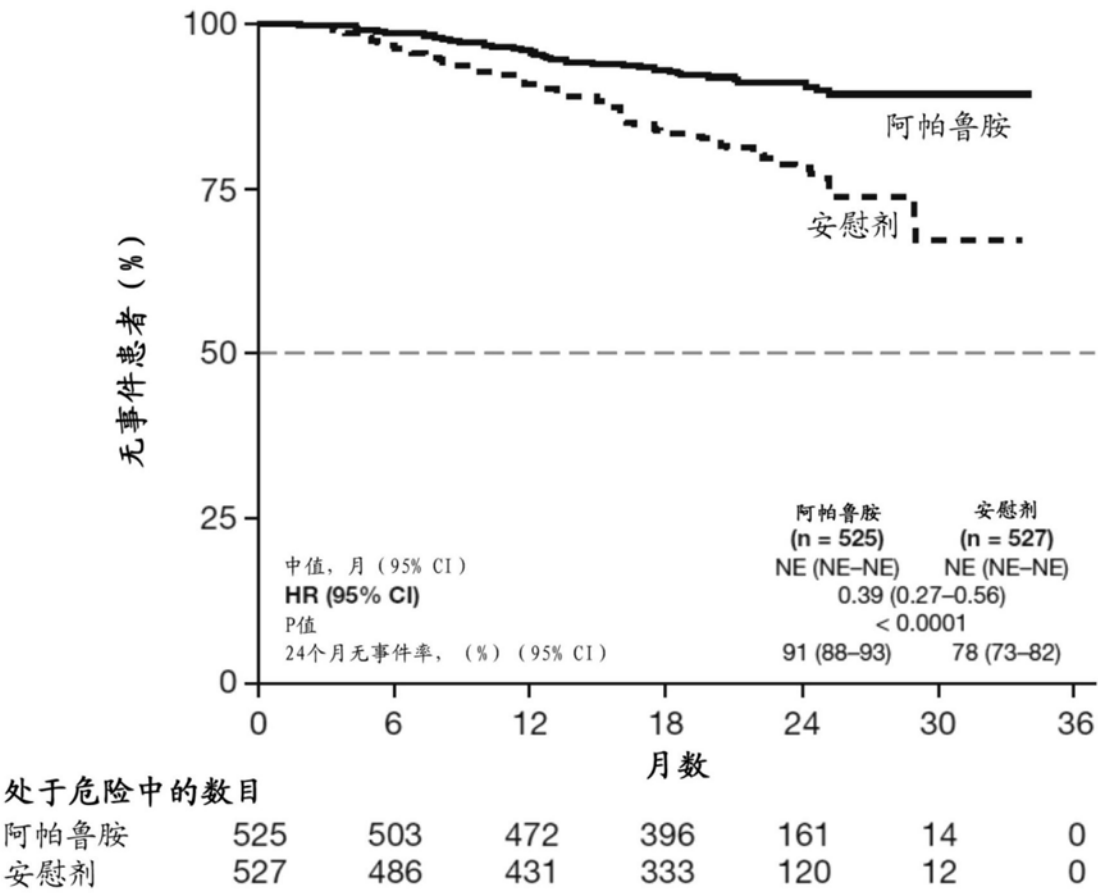


图4

PSA进展时间

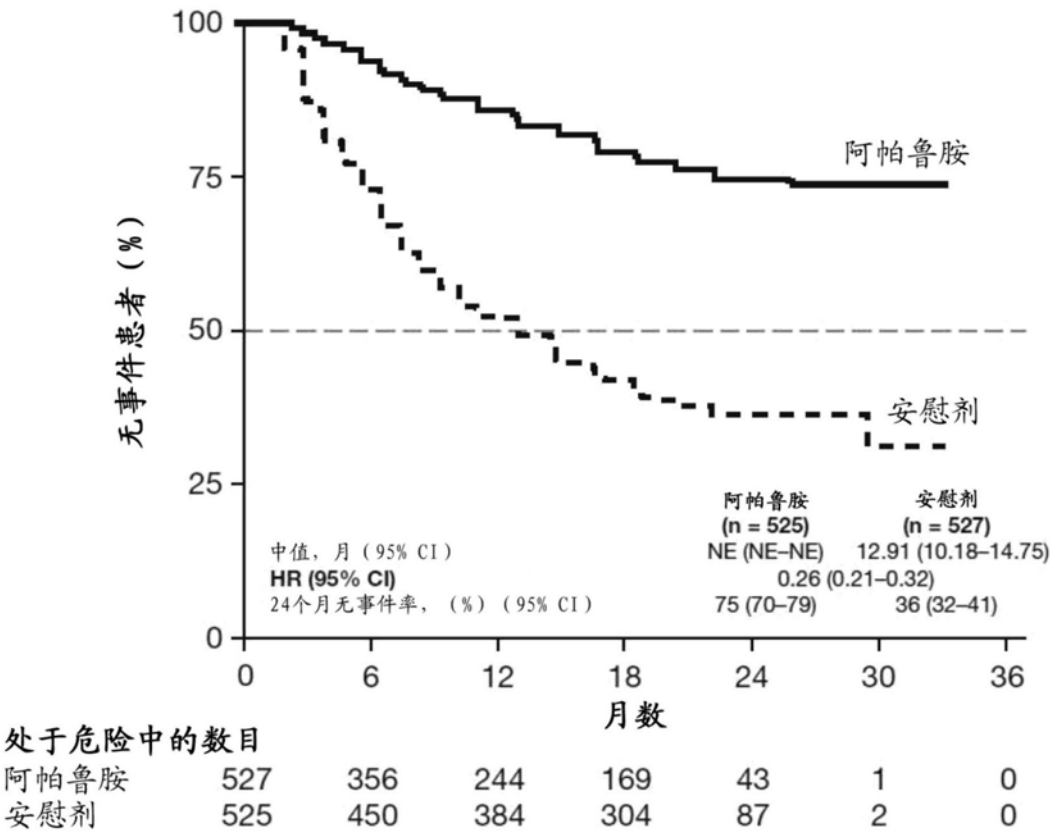


图5

第二无进展生存期时间

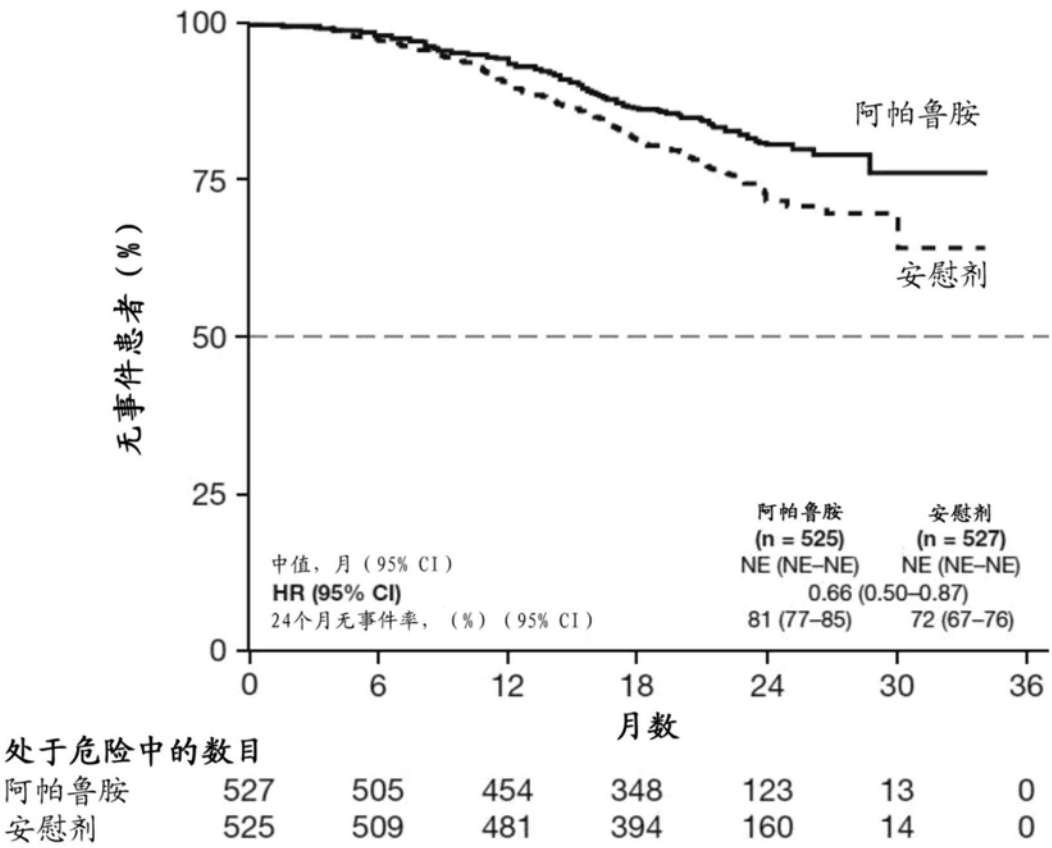


图6

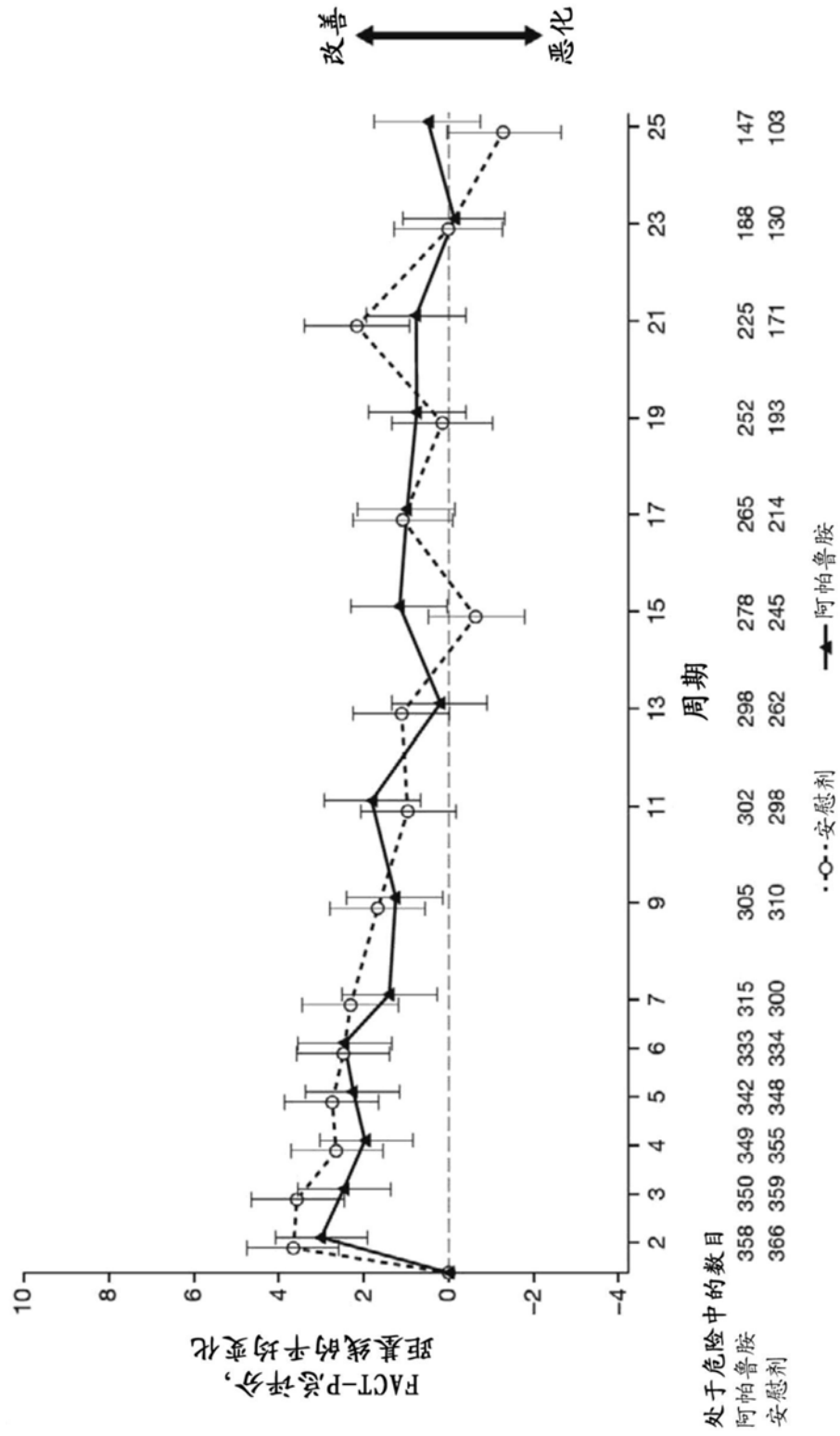


图7