|  |  |
| --- | --- |
| **БРОШЮРА ИССЛЕДОВАТЕЛЯ** | |
|  |  |
| **Код продукта:** | DT-APL (L021153) |
| **МНН:** | Апалутамид |
| **Торговое название** | АПАЛУТАМИД |
| **Лекарственная форма:** | Таблетки, покрытые пленочной оболочкой |
| **Показание:** | Лечение кастрационно-резистентного и метастатически гормоночувствительного рака предстательной железы в комбинации с андроген депривационной терапией у взрослых мужчин |
| **Идентификационный номер протокола клинического исследования:** | CL021153255 |
| **Номер версии:** | 1.0 |
| **Дата версии:** | 27 апреля 2024 г. |
| **Дата окончания сбора данных** | 22 февраля 2024 г. |
| **Заменяет предыдущую версию номер:** | Не применимо |
| **Дата предыдущей версии:** | Не применимо |
| **Наименование/имя и адрес спонсора (монитора) клинического исследования:** | АО «Р-Фарм», Россия  Юридический адрес: 123154, Москва, ул. Берзарина, д. 19, корп. 1.  Тел.: +7 (495) 956-79-37, факс: +7 (495) 956-79-38.  Эл. почта: info@rpharm.ru |
| **Ф.И.О., должность, адрес и номер телефона назначенного спонсором медицинского эксперта по данному исследованию:** | **Отпущенникова Мария Викторовна**  Медицинский монитор Отдела локальных клинических исследований Департамента доклинической и клинической разработки Медицинской дирекции АО «Р-Фарм» (ГК «Р-Фарм»)  Адрес: Россия, 123154, Москва, Ленинский проспект, д.111, к.1.  Тел.: +7 (967) 532-86-43.  Эл. почта: mv.otpuschennikova@rpharm.ru |
| Информация, указанная в данном документе, является конфиденциальной и предназначена для исследователей, членов этических комитетов, а также сотрудников органов здравоохранения. Запрещено передавать данную информацию третьим лицам без предварительного разрешения компании АО «Р-Фарм», кроме тех случаев, когда это необходимо для получения согласия пациентов на участие в исследовании. | |

# СОДЕРЖАНИЕ

[СОДЕРЖАНИЕ 2](#_Toc165128791)

[СПИСОК ТАБЛИЦ 4](#_Toc165128792)

[СПИСОК РИСУНКОВ 5](#_Toc165128793)

[ЛИСТ СОГЛАСОВАНИЯ 6](#_Toc165128794)

[СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 7](#_Toc165128795)

[ИСТОРИЯ ДОКУМЕНТА 9](#_Toc165128796)

[РЕЗЮМЕ 10](#_Toc165128797)

[1. ВВЕДЕНИЕ 12](#_Toc165128798)

[1.1. Химическое название 12](#_Toc165128799)

[1.2. Международное непатентованное название 12](#_Toc165128800)

[1.3. Торговое название 12](#_Toc165128801)

[1.4. Активные ингредиенты 12](#_Toc165128802)

[1.5. Фармакологическая группа 12](#_Toc165128803)

[1.6. Код по АТХ 12](#_Toc165128804)

[1.7. Обоснование для изучения исследуемого препарата 12](#_Toc165128805)

[1.7.1. Общие сведения о заболевании 12](#_Toc165128806)

[1.7.2. Существующие варианты терапии 13](#_Toc165128807)

[1.7.3. Вводная информация по исследуемой терапии 16](#_Toc165128808)

[1.8. Ожидаемые показания к применению 17](#_Toc165128809)

[1.9. Список литературы 17](#_Toc165128810)

[2. ФИЗИЧЕСКИЕ, ХИМИЧЕСКИЕ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА 19](#_Toc165128811)

[2.1. Описание свойств исследуемого препарата 19](#_Toc165128812)

[2.1.1. Химическая формула 19](#_Toc165128813)

[2.1.2. Структурная формула 19](#_Toc165128814)

[2.1.3. Физико-химические и фармацевтические свойства 19](#_Toc165128815)

[2.2. Лекарственная форма 19](#_Toc165128816)

[2.2.1. Название лекарственной формы 19](#_Toc165128817)

[2.2.2. Описание лекарственной формы 19](#_Toc165128818)

[2.2.3. Состав лекарственной формы 20](#_Toc165128819)

[2.2.4. Форма выпуска 21](#_Toc165128820)

[2.3. Правила хранения и обращения 21](#_Toc165128821)

[2.3.1. Условия хранения и транспортировки 21](#_Toc165128822)

[2.3.2. Срок годности 21](#_Toc165128823)

[2.3.3. Правила по обращению с препаратом 21](#_Toc165128824)

[3. РЕЗУЛЬТАТЫ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ 22](#_Toc165128825)

[Введение и резюме 22](#_Toc165128826)

[3.1. Доклиническая фармакология 24](#_Toc165128827)

[3.1.1. Механизм действия 24](#_Toc165128828)

[3.1.2. Первичная фармакодинамика 24](#_Toc165128829)

[3.1.3. Вторичная фармакодинамика 25](#_Toc165128830)

[3.1.4. Фармакологическая безопасность 25](#_Toc165128831)

[3.1.5. Фармакодинамические лекарственные взаимодействия 27](#_Toc165128832)

[3.2. Доклиническая фармакокинетика 27](#_Toc165128833)

[3.2.1. Всасывание 28](#_Toc165128834)

[3.2.2. Распределение 28](#_Toc165128835)

[3.2.3. Связывание с белками плазмы 29](#_Toc165128836)

[3.2.4. Метаболизм 29](#_Toc165128837)

[3.2.5. Выведение 30](#_Toc165128838)

[3.2.6. Фармакокинетические лекарственные взаимодействия 30](#_Toc165128839)

[3.3. Токсикологические исследования 30](#_Toc165128840)

[3.3.1. Токсичность при однократном введении 30](#_Toc165128841)

[3.3.2. Токсичность при многократном введении 31](#_Toc165128842)

[3.3.3. Генотоксичность 37](#_Toc165128843)

[3.3.4. Канцерогенность 38](#_Toc165128844)

[3.3.5. Репродуктивная и онтогенетическая токсичность 38](#_Toc165128845)

[3.3.5.1. Влияние на фертильность и ранняя эмбриональная токсичность 38](#_Toc165128846)

[3.3.5.2. Эмбрио-фетальная токсичность 38](#_Toc165128847)

[3.3.6. Токсикокинетика 39](#_Toc165128848)

[3.3.7. Прочие исследования 39](#_Toc165128849)

[3.3.7.1. Фототоксичность 39](#_Toc165128850)

[3.3.7.2. Иммунотоксичность 39](#_Toc165128851)

[3.3.7.3. Токсичность метаболитов 40](#_Toc165128852)

[3.3.7.4. Токсичность примесей 40](#_Toc165128853)

[Список литературы 40](#_Toc165128854)

[4. ДЕЙСТВИЕ У ЧЕЛОВЕКА 41](#_Toc165128855)

[Введение и резюме 41](#_Toc165128856)

[4.1. Фармакокинетика у человека 43](#_Toc165128857)

[4.1.1. Всасывание 43](#_Toc165128858)

[4.1.2. Распределение 45](#_Toc165128859)

[4.1.3. Метаболизм 45](#_Toc165128860)

[4.1.4. Выведение 48](#_Toc165128861)

[4.1.5. Пропорциональность дозе и временная зависимость 49](#_Toc165128862)

[4.1.6. Внутри - и межиндивидуальная вариабельность 49](#_Toc165128863)

[4.1.7. Фармакокинетика у особых групп пациентов 49](#_Toc165128864)

[4.1.7.1. Влияние возраста, массы тела, пола и расы 49](#_Toc165128865)

[4.1.7.2. Почечная недостаточность 50](#_Toc165128866)

[4.1.7.3. Печеночная недостаточность 50](#_Toc165128867)

[4.1.7.4. Фармакокинетика в целевой популяции 52](#_Toc165128868)

[4.1.7.5. Влияние возраста 53](#_Toc165128869)

[4.2. Фармакодинамика у человека 57](#_Toc165128870)

[4.2.1. Фармакодинамика и механизм действия 57](#_Toc165128871)

[4.2.2. Фармакодинамические лекарственные взаимодействия 57](#_Toc165128872)

[4.3. Безопасность и эффективность 58](#_Toc165128873)

[4.3.1. Клиническая эффективность 58](#_Toc165128874)

[4.3.1.1. Апалутамид у пациентов с неметастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы в комбинации с андроген депривационной терапией (АДТ). Исследование ARN-509-003 (SPARTAN). 60](#_Toc165128875)

[4.3.1.2. Апалутамид в монотерапии у пациентов с метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы. Исследование 56021927PCR3002 (TITAN). 63](#_Toc165128876)

[4.3.1.3. Применение у детей 66](#_Toc165128877)

[4.3.2. Клиническая безопасность 67](#_Toc165128878)

[4.3.2.1. Влияние на электрофизиологию сердца 67](#_Toc165128879)

[4.3.2.2. Кожные проявления 67](#_Toc165128880)

[4.3.2.3. Падения и переломы 68](#_Toc165128881)

[4.3.2.4. Ишемическая болезнь сердца и ишемические нарушения мозгового кровообращения 68](#_Toc165128882)

[4.3.2.5. Гипотиреоз 68](#_Toc165128883)

[4.3.2.6. Передозировка 69](#_Toc165128884)

[4.3.3. Пострегистрационный опыт применения 69](#_Toc165128885)

[Список литературы 70](#_Toc165128886)

[5. ОБСУЖДЕНИЕ ДАННЫХ И ИНСТРУКЦИИ ДЛЯ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ 71](#_Toc165128887)

[5.1. Обсуждение данных доклинических исследований 71](#_Toc165128888)

[5.2. Обсуждение данных клинических исследований 73](#_Toc165128889)

[5.3. Инструкции для исследователя 77](#_Toc165128890)

[5.3.1. Показания к применению 77](#_Toc165128891)

[5.3.2. Противопоказания 77](#_Toc165128892)

[5.3.3. Применение при беременности и в период грудного вскармливания 78](#_Toc165128893)

[5.3.4. Способ применения и дозы 78](#_Toc165128894)

[5.3.5. Побочное действие 80](#_Toc165128895)

[5.3.6. Передозировка 82](#_Toc165128896)

[5.3.7. Взаимодействие с другими лекарственными средствами 83](#_Toc165128897)

[5.3.8. Особые указания 85](#_Toc165128898)

[5.3.9. Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами 87](#_Toc165128899)

[6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ 88](#_Toc165128900)

# СПИСОК ТАБЛИЦ

[Таблица 2‑1. Состав лекарственного препарата DT-APL, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 60 мг (АО «Р-Фарм»). 20](#_Toc161933034)

[Таблица 2‑2. Сопоставление составов препарата DT-APL (АО «Р-Фарм», Россия) и референтного препарата Эрлеада, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 60 мг (ООО «Джонсон & Джонсон, Россия) в дозировке 60 мг. 20](#_Toc161933035)

[Таблица 3‑1. Профили метаболитов апалутамида (ARN-509) в образцах *in vitro* и *in vivo*\*. 29](#_Toc161933037)

[Таблица 3‑2. Исследование токсичности при однократном введении. 31](#_Toc161933038)

[Таблица 3‑3. Исследования токсичности при многократном введении у крыс. 31](#_Toc161933039)

[Таблица 3‑4. Исследования токсичности при многократном введении у собак. 34](#_Toc161933040)

[Таблица 3‑5. Экспозиция апалутамида и JNJ-56142060 (М3) у самцов животных (26-недельное исследование на крысах и 39-недельное на собаках) при NOAEL и МПД, релевантная для человека. 39](#_Toc161933041)

[Таблица 4‑1. Влияние приема пищи на сравнительную биодоступность апалутамида (исследование 1011). 44](#_Toc161933042)

[Таблица 4‑2. Баланс масс неизмененного 14C-JNJ-56021927 и его метаболитов (выраженный в % от введенной дозы) в моче + кале человека после приема внутрь JNJ-56021927 в дозе 240 мг. 47](#_Toc161933043)

[Таблица 4‑3. Средние геометрические соотношения и сопутствующие 90 % ДИ для общего количества апалутамида после однократного применения апалутамида 240 мг у участников с нормальной или нарушенной функцией печени (исследование 1018). 51](#_Toc161933044)

[Таблица 4‑4. Средние геометрические соотношения и сопутствующие 90 % ДИ для общего количества метаболита апалутамида N-десметилапалутамида после однократного применения апалутамида 240 мг у участников с нормальной или нарушенной функцией печени (исследование 1018). 51](#_Toc161933045)

[Таблица 4‑5. Действие ингибитора CYP2C8 – гемфиброзил. 53](#_Toc161933046)

[Таблица 4‑6. Действие ингибитора CYP3A4 – итраконазол. 54](#_Toc161933047)

[Таблица 4‑7. Результаты исследования со смесью препаратов (1020). 56](#_Toc161933048)

[Таблица 4‑8. Регистрационные исследования III фазы при применении апалутамида в монотерапии и в комбинации с АДТ. 59](#_Toc161933049)

[Таблица 4‑9. Краткий обзор результатов оценки эффективности – популяция в соответствии с назначенным лечением с мГЧРПЖ (TITAN). 64](#_Toc161933050)

[Таблица 5‑1. Побочные реакции, выявленные в клинических исследованиях. 75](#_Toc161933051)

[Таблица 5‑2. Нежелательные реакции, выявленные в клинических исследованиях. 80](#_Toc161933052)

# СПИСОК РИСУНКОВ

[Рисунок 2‑1. Структурная формула апалутамида. 19](#_Toc161933072)

[Рисунок 4‑1. Предполагаемые пути метаболизма апалутамида *in vivo* у человека. 46](#_Toc161933076)

[Рисунок 4‑2. Гистограмма баланса масс: содержание метаболитов в кале и моче, выраженное в % от дозы. 48](#_Toc161933077)

[Рисунок 4‑3. Кривая Каплана-Мейера для выживаемости без метастазов (ВБМ) в исследовании ARN-509-003. 61](#_Toc161933078)

[Рисунок 4‑4. Кривая Каплана-Мейера для общей выживаемости (ОВ) в исследовании ARN-509-003 при окончательном анализе. 62](#_Toc161933079)

[Рисунок 4‑5. График Каплана-Мейера для обновленной общей выживаемости (ОВ); популяция в соответствии с назначенным лечением с мГЧРПЖ (TITAN). 65](#_Toc161933080)

[Рисунок 4‑6. График Каплана-Мейера для рентгенографической выживаемости без прогрессирования (рВБП); популяция в соответствии с назначенным лечением с мГЧРПЖ (TITAN). 66](#_Toc161933081)

**ЛИСТ СОГЛАСОВАНИЯ**

к версии № 1.0 от 27 апреля 2024 г. Брошюры исследователя по препарату DT-APL (МНН: апалутамид), таблетки, покрытые пленочной оболочкой 60 мг (получатель РУ: АО «Р-Фарм», Россия; производитель: BDR Pharmaceuticals International Pvt Ltd, Индия), являющегося воспроизведенным препаратом по отношению к оригинальному препарату Эрлеада (МНН: апалутамид), таблетки, покрытые пленочной оболочкой 60 мг, (производитель: Янссен Орто ЛЛС, США; владелец РУ: ООО «Джонсон & Джонсон», Россия).

**Заявляемые показания:** для лечения взрослых мужчин с:

* неметастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (РПЖ) с высоким риском метастазов;
* метастатическим гормоночувствительным РПЖ в комбинации с андроген депривационной терапией (АДТ).

Я, нижеподписавшийся, одобряю Брошюру исследователя и гарантирую, что, ознакомившись с ней, Исследователь получит исчерпывающую, объективную и взвешенную информацию о свойствах и характеристиках действующего вещества в составе исследуемого препарата/ препарата сравнения, о результатах основных доклинических и клинических исследований, проведенных в рамках программы регистрации оригинального препарата, а также об актуальных рекомендациях по применению оригинального препарата и связанных рисках.

Информация, содержащаяся в данной Брошюре исследователя, соответствует текущей оценке риска и пользы исследуемого(ых) препарата(ов). Брошюра была подвергнута критической проверке и была одобрена уполномоченными сотрудниками компании-Спонсора.

|  |  |
| --- | --- |
| **Представитель Спонсора:**  **Филон Ольга Владимировна**  Директор Департамента доклинической и клинической разработки  Медицинской дирекции  АО «Р-Фарм» | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  Подпись  \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  Дата |

# СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

|  |  |
| --- | --- |
| AUC | Площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» |
| Cmax | Максимальная концентрация лекарственного вещества в плазме крови |
| Cmin | Минимальная концентрация лекарственного вещества в плазме крови |
| CYP | Цитохром |
| DRESS | Лекарственно-индуцированная реакция гиперчувствительности |
| ECOG | Восточная объединенная группа онкологов |
| EMA | European Medicines Agency Европейское агентство лекарственных средств |
| F | Самки |
| Frel | Относительная биодоступность |
| GLP | Надлежащая лабораторная практика |
| hERG | Human Ether-à-go-go-Related Gene, ген специфических калиевых каналов сердца |
| IC50 | Полуингибирующая концентрация |
| ICH | Международный совет по гармонизации |
| M | Самцы |
| MCH | Среднее содержание гемоглобина в эритроците |
| NOAEL | No observed adverse effect level, максимальная доза препарата, не приводящая к развитию наблюдаемых нежелательных эффектов |
| NOEL | No observed effect level, максимальная доза препарата, не приводящая к развитию наблюдаемых эффектов |
| PBPK | Физиологически обоснованное фармакокинетическое моделирование |
| PSADT | Время удвоения простатспецифического антигена |
| RDW | Ширина распределения эритроцитов |
| T1/2 | Период полувыведения |
| Tmax | Время достижения максимальной концентрации |
| FAERS | FDA Adverse Event Reporting System / Система сообщений о нежелательных явлениях FDA |
| FDA | Food and Drug Administration / Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов |
| VSS | Кажущийся объем распределения |
| АДТ | Андроген депривационная терапия |
| АЛТ | Аланинаминотрансфераза |
| АР | Андрогенный рецептор |
| АТХ | Анатомо-терапевтическо-химическая классификация |
| АЧТВ | Активированное частичное тромбопластиновое время |
| ВБМ | Выживаемость без метастазов |
| ВБП | Выживаемость без прогрессирования |
| ГАМК | Гамма-аминомасляная кислота |
| ГГТ | Гамма-глутамилтрансфераза |
| ДИ | Доверительный интервал |
| ДНК | Дезоксирибонуклеиновая кислота |
| ЗРУ | Заявление на получение регистрационного удостоверения |
| ЛГРГ | Лютеинизирующий гормон рилизинг гормона |
| ЛСК | Лиганд-связывающий карман |
| мГРЧПЖ | Метастатический гормоночувствительный рак предстательной железы |
| мКРПЖ | Метастатический кастрационный рак предстательной железы |
| мКРРПЖ | Метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы |
| МНО | Международное нормализованное отношение |
| МПД | Максимальная переносимая доза |
| НМ-КРРПЖ | Неметастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы |
| НР | Нежелательная реакция |
| НЯ | Нежелательное явление |
| ОВ | Общая выживаемость |
| ООО | Общество с ограниченной ответственностью |
| ОХЛП | Общая характеристика лекарственного препарата для медицинского применения |
| ПВ | Проторомбиновое время |
| ПСА | Простатспецифический антиген |
| рВБП | Выживаемость без прогрессирования при рентгенологическом исследовании |
| РП | Рак простаты |
| РПЖ | Рак предстательной железы |
| СНЯ | Серьезное нежелательное явление |
| США | Соединенные Штаты Америки |
| ТСКР | Тест сравнительной кинетики растворения *in vitro* |
| ТФР | Трансформирующий фактор роста |
| ФД | Фармакодинамика |
| ФК | Фармакокинетика |
| ЦНС | Центральная нервная система |

# ИСТОРИЯ ДОКУМЕНТА

|  |  |
| --- | --- |
| **Версия** | **Описание изменений** |
| 1.0 от 27-апр-2024 г. | Исходная версия. |

# РЕЗЮМЕ

Метастатический гормон-чувствительный рак простаты (мГЧРПЖ) – это состояние, когда рак распространился за пределы простаты в организм, но его можно вылечить с помощью гормональной терапии. Мужские половые гормоны, включая андрогены, можно заблокировать или остановить, чтобы замедлить рост рака. Гормональная терапия, направленная на прекращение выработки гормонов, также называется андрогенной депривационной терапией или АДТ.

Кастрационно-резистентный рак предстательной железы (КРРПЖ) определяется как рак предстательной железы, который прогрессирует, несмотря на кастрационные уровни тестостерона во время лечения аналогом гормона, высвобождающего лютеинизирующий гормон (ЛГРГ), или после двусторонней орхиэктомии.

Апалутамид – пероральный селективный ингибитор андрогенных рецепторов (АР), который непосредственно связывается с лигандсвязывающим доменом АР. Апалутамид предотвращает ядерную транслокацию АР, ингибирует связывание ДНК, препятствует АР-опосредованной транскрипции и не обладает активностью агониста андрогенных рецепторов. Лечение апалутамидом уменьшает пролиферацию опухолевых клеток и усиливает апоптоз. В России апалутамид зарегистрирован и применяется в клинической практике с 2019 г.

Для изучения апалутамида было проведено большое количество доклинических исследований. Эти исследования включали серию исследований как *in vitro*, так и *in vivo*, в результате которых были хорошо изучены фармакодинамические, фармакокинетические и токсикологические свойства апалутамида.

Эффективность и безопасность апалутамида были установлены в крупных ориентировочных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследованиях III фазы. Они подтвердили, что добавление апалутамида к АДТ продлевает выживаемость без метастазов и общую выживаемость, поддерживает качество жизни, связанное со здоровьем, а профиль безопасности существенно не отличается от группы плацебо.

Всасывание апалутамида после приема внутрь происходит быстро, Cmax составляет 3-5 часов после приема в форме таблеток. Среднее значение V/F в исследовании с однократным применением у здоровых мужчин варьировало от 250 до 296 л. Vss составлял 276 л у пациентов с КРРПЖ после многократного приема внутрь. Данные *in vitro* показали активное связывание с белками как апалутамида (96 %), так и основного метаболита плазмы крови (N-десметиловый метаболит 95 %). В исследовании баланса масс после однократного применения апалутамида параллельно с исходным препаратом были идентифицированы два основных метаболита плазмы крови: N-десметиловый метаболит и неактивный метаболит карбоновой кислоты. Исследования *in vitro* показали, что апалутамид метаболизируется главным образом при участии цитохрома Р450 (CYP) 2C8 и CYP3A4 с образованием N-десметилапалутамида. Апалутамид в основном выводится печенью, а почечная экскреция неизмененного препарата низкая (1,2 % от дозы). Клиренс апалутамида после приема внутрь составлял 1,31 л/ч после однократного применения, увеличиваясь до 2,04 л/ч в равновесном состоянии в результате аутоиндукции. Средний конечный период полувыведения у пациентов в равновесном состоянии составляет 3 дня. При ежедневном приеме кумуляция апалутамида считается примерно 5-кратной. Метаболиты апалутамида выводятся в основном с мочой.

В регистрационных исследованиях апалутамида приняло участие в общей сложности 2259 пациентов. В исследовании TITAN пациенты с мГРЧПЖ получали апалутамид в дозе 240 мг один раз в сутки, либо плацебо один раз в сутки. В исследовании SPARTAN пациенты с нмКРРПЖ получали апалутамид в дозе 240 мг один раз в сутки в комбинации с андрогенной депривационной терапией (АДТ), либо плацебо с АДТ. Выживаемость без метастазов (ВБМ) была первичной конечной точкой. Лечение препаратом Эрлеада значительно улучшило показатели ВБМ. Препарат Эрлеада снижал относительный риск отдаленных метастазов или смерти на 70 % по сравнению с плацебо. Медиана ВБМ для препарата Эрлеада составила 41 месяц, для плацебо – 16 месяцев. Последовательное увеличение ВБМ при применении препарата Эрлеада наблюдалось во всех ранее определенных подгруппах. Пациенты, получавшие препарат Эрлеада и АДТ, имели значительное улучшение по сравнению с теми, кто получал только АДТ, согласно вторичным конечным точкам времени до метастазирования, ВБП, времени до прогрессирования симптомов, ОВ, времени до начала цитотоксической химиотерапии. Лечение препаратом Эрлеада снижало риск прогрессирования симптомов на 43 % по сравнению с плацебо. Лечение препаратом Эрлеада значительно снижало риск смерти на 22 % по сравнению с плацебо, значительно снижало риск начала цитотоксической химиотерапии на 37 % по сравнению с плацебо. ВБП-2 была более длительной у пациентов, получавших препарат Эрлеада, по сравнению с теми, кто получал плацебо. Результаты продемонстрировали снижение риска ВБП-2 на 44 % при терапии препаратом Эрлеада по сравнению с плацебо. Добавление препарата Эрлеада к АДТ не оказывало отрицательного влияния на общее качество жизни, связанное со здоровьем.

Наиболее распространенными НР при приеме апалутамида являются утомляемость (26%), кожная сыпь (26 % любой степени и 6% 3 или 4 степени), гипертензия (22%), приливы (18%), артралгия (17%), диарея (16%), падения (13%) и снижение массы тела (13%). Другими важными нежелательными реакциями являются переломы (11%) и гипотиреоз (8%). [1]

DT-APL, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 60 мг, – воспроизведенный препарат апалутамида, разработанный партнером АО «Р-Фарм» – BDR Pharmaceuticals International Pvt Ltd, Индия. Он полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и основных вспомогательных веществ, лекарственной форме и дозировке референтному препарату апалутамида Эрлеада (владелец РУ: ООО «Джонсон & Джонсон», Россия), имея минимальные различия в качественном и количественном составе некоторых вспомогательных веществ.

В Российской Федерации держателем РУ будет выступать АО «Р-Фарм», Россия. Также планируется трансфер технологии производства данного препарата на производственную площадку АО «Р-Фарм» в России.

Внедрение в клиническую практику нового воспроизведенного препарата апалутамида позволит снизить цену современной терапии кастрационно-резистентного и метастатического гормоночувствительного рака предстательной железы и повысить её доступность.

# ВВЕДЕНИЕ

## Химическое название

4-[7-[6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил]-8-оксо-6-сульфанилиден-5,7-диазаспиро[3.4]октан-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид

## Международное непатентованное название

Апалутамид.

## Торговое название

Торговое наименование – АПАЛУТАМИД

Внутреннее название продукта – DT-APL

Внутренний код продукта – L021153.

## Активные ингредиенты

Действующее вещество – апалутамид

## Фармакологическая группа

Противоопухолевые гормональные препараты. Антагонисты гормонов и родственные соединения. Антиандрогены.

## Код по АТХ

L02BB05

## Обоснование для изучения исследуемого препарата

### Общие сведения о заболевании

В Европе (Франция, Германия, Италия, Испания, Великобритания) НМ-КРРПЖ, по оценкам, составляет 7 % от всех случаев рака предстательной железы. По прогнозам модели, в будущем распространенность за 5 лет увеличится с 89 810 пациентов в 2016 году до 110 290 пациентов в 2026 году. В Соединенных Штатах Америки (США) заболеваемость НМ-КРРПЖ, по оценкам, составляет 50 000-60 000 мужчин в год, с ежегодной частотой прогрессирования до метастатического КРРПЖ (мКРРПЖ) 34 %, с быстрым повышением уровня ПСА (т. е. время удвоения ПСА (PSADT) ≤ 10 месяцев), что сопряжено с большим риском. Среди пациентов с НМ-КРРПЖ у 33 % возникали костные метастазы в течение 2 лет. Заболеваемость РПЖ среди населения России сопоставима с мировыми тенденциями. С 2010 до 2020 г распространенность РПЖ увеличилась с 76,1 до 183,4 на 100 тыс. населения. По данным МНИОИ им. П. А. Герцена – филиала НМИЦ радиологии, за 2020 г. зарегистрировано 33 707 впервые выявленных случаев РПЖ. [3]

Рак предстательной железы изначально андрогензависим и зависит от рецептора андрогена (АР), который опосредует действие андрогенов. АР также является мишенью терапии с использованием антиандрогенов и аналогов ЛГРГ. Однако все виды рака со временем становятся андроген-независимыми, что часто называют гормонорефрактерным раком простаты. Процессы, участвующие в этой трансформации, еще предстоит полностью понять, но исследования в этой области обнаружили многочисленные потенциальные механизмы, включая амплификацию АР, сверхэкспрессию или мутацию, а также изменения в сигнальном пути АР. [4]

Метастатический гормон-чувствительный рак простаты (мГЧРПЖ) – это состояние, когда рак распространился за пределы простаты в организм, но его можно вылечить с помощью гормональной терапии. Это означает, что мужские половые гормоны, включая андрогены, такие как тестостерон, можно заблокировать или остановить, чтобы замедлить рост рака. Без контроля эти мужские половые гормоны «питают» клетки рака простаты, позволяя им расти. Гормональная терапия, направленная на прекращение выработки гормонов, также называется андрогенной депривационной терапией или АДТ.

Кастрационно-резистентный рак предстательной железы (КРРПЖ) определяется как рак предстательной железы, который прогрессирует, несмотря на кастрационные уровни тестостерона во время лечения аналогом гормона, высвобождающего лютеинизирующий гормон (ЛГРГ), или после двусторонней орхиэктомии. Это заболевание ранее было известно как гормонорезистентный рак предстательной железы, пока исследования не показали, что большинство таких резистентных видов рака сопровождаются типичной гиперэкспрессией АР и могут оставаться чувствительными к более сильным гормональным препаратам, чем те, которые были одобрены в то время (например, антиандрогены первого поколения, такие как флутамид или бикалутамид)

Неметастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы представляет собой спектр заболеваний с риском развития метастазов, особенно у пациентов с PSADT ≤ 10 месяцев. Это также определяется кастрационным уровнем сывороточного тестостерона (т. е. < 50 нг/дл), повышением ПСА и отсутствием признаков метастатического заболевания. Мужчины с PSADT ≤ 10 месяцев подвержены самому высокому риску развития неминуемого метастатического заболевания и смерти от рака предстательной железы. Передача сигналов андрогеновыми рецепторами остается активной даже при кастрационном уровне сывороточного тестостерона. Исследования молекулярного профилирования КРРПЖ, как правило, выявляют повышенную экспрессию гена АР. [5]

Простата – андрогензависимый орган, а РПЖ – андрогензависимое заболевание. Действие андрогенов опосредовано андрогенным рецептором (АР), фактором транскрипции, активируемым гормоном. Первичным лечением метастатического РПЖ является андрогендепривационная терапия (АДТ). По большей части опухоли реагируют на АДТ, но большинство из них становятся резистентными к терапии в течение двух лет. Имеются убедительные доказательства того, что резистентный к кастрации (также называемый рецидивирующим кастрацией) РПЖ (КРРПЖ) остается зависимым от AР [6].

### Существующие варианты терапии

*Лечение кастрационно-резистентного РПЖ имеет следующие подходы:*

* проведение гормонотерапии 2-й линии (например, антиандрогены, ингибиторы CYP17)
* цитостатическая химиотерапия
* иммунотерапия
* таргетная терапия
* лечение костных метастазов

Одним из ключевых подходов к лечению КРРПЖ является предотвращение синтеза андрогенов в тканях, включая саму опухоль и метастазы. Рекомендуется продолжение антиандрогенной терапии, несмотря на повышение уровня ПСА, поскольку в исследованиях A. Manni и соавт. было показано, что у больных, не получавших максимальную андрогенную блокаду, показатели выживаемости были ниже – 10 месяцев по сравнению с 15 месяцами в группе пациентов, получавших антиандрогенную терапию. [7].

Интерес представляет синдром отмены антиандрогенов, который был открыт W.K. Kelly и H.I. Scher, впервые отметившими, что у пациентов, прогрессировавших после длительного применения максимальной андрогенной блокады флутамидом, после отмены препарата наблюдалось значимое снижение уровня ПСА и даже регрессия первичной опухоли. [8] Назначение кетоконазола одновременно с отменой антиандрогена может приводить к большей частоте ответа на терапию и более длительному снижению уровня ПСА, чем наблюдается при «синдроме отмены». Надпочечники синтезируют около 10% андрогенов. Некоторые опухолевые клетки у больных андрогеннезависимым РПЖ способны восстанавливать андрогенную чувствительность. Кетоконазол ингибирует синтез андрогенов надпочечниками и может быть эффективен в 10–20% случаев в качестве монотерапии. [9].

Еще одной терапевтической альтернативой у пациентов с прогрессией на фоне кастрационной терапии или максимальной антиандрогенной блокады является терапия нестероидным антиандрогеном бикалутамидом. В исследовании SWOG 9235, включавшем 52 больных КРРПЖ, снижение уровня ПСА на 50% и более было зарегистрировано у 20% пациентов, получавших бикалутамид в дозе 150 мг. У 37% отмечено снижение интенсивности болевого синдрома. Несмотря на отсутствие полных или частичных ремиссий, у 1/4 больных зарегистрирована стабилизация опухолевого процесса с медианой выживаемости 15 месяцев. [10]

Что касается выбора тактики лечения больных с выраженным распространением процесса, добиться быстрого результата с целью купирования тяжелых осложнений РПЖ у таких больных позволяет терапия эстрогенами. Эстрогены способны активировать мутировавшие АР, однако применение этих препаратов в больших дозах увеличивает показатели выживаемости. Предположительно, это объясняется митотическим блоком, предотвращающим непосредственное воздействие этих цитотоксических препаратов на клетки в результате срабатывания апоптотического механизма. [11] Использование эстрогенов позволяет добиваться ответа по уровню ПСА у большой группы пациентов (24–80%). [12]

Одним из современных способов лечения КРРПЖ является назначение аналогов соматостатина. Это препараты, действующие на различных регуляторных уровнях, созданные благодаря изучению патофизиологических механизмов, лежащих в основе развития резистентности к гормональному лечению и химиотерапии. Нативный соматостатин представляет собой гормон, продуцируемый дельта-клетками островков Лангерганса в поджелудочной железе, а также в гипоталамусе, по химической структуре является пептидным гормоном. Соматостатин ингибирует выработку соматотропин-рилизинг-гормона в гипоталамусе и секрецию аденогипофизом тиреотропного и соматотропного гормонов. Основным механизмом противоопухолевого действия аналогов соматостатина при КРРПЖ является ингибирование внутриклеточных тирозиновых киназ за счет связывания препарата с рецепторами SSTR-2, SSTR-5, что приводит к снижению пролиферативной активности опухолевых клеток. Непрямое действие аналогов соматостатина является результатом ингибирования секреции факторов роста, таких как инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF 1) и трансформирующий фактор роста (ТФР). [13-14]

Хирургическая кастрация до сих пор считается «золотым стандартом» при проведении гормонотерапии у больных РПЖ. Путем удаления яичек, являющихся основным источником андрогенов, достигается так называемый гипогонадный статус пациентов, при котором в крови определяется лишь небольшое количество тестостерона (кастрационный уровень тестостерона). [9]

В настоящее время пациентам с неметастатическим раком предстательной железы, у которых повышается уровень простатспецифического антигена (ПСА), несмотря на радикальную и резервную местную терапию, часто назначают медикаментозную или хирургическую кастрационную терапию, направленную на блокирование передачи сигналов АР. Первоначально пациенты получают пользу от андрогенной депривационной терапии (АДТ), но в конечном итоге заболевание прогрессирует примерно через 12-48 месяцев. Резистентность к АДТ в значительной степени обусловлена реактивацией передачи сигналов АР посредством стойкой выработки андрогенов надпочечниками, усилением регуляции внутриопухолевой выработки тестостерона, модификацией биологических характеристик АР и параллельными стероидогенными путями.

Хотя неметастатический КРРПЖ высокой степени риска (т. е. у пациентов с коротким временем удвоения ПСА) является болезненным состоянием, существующие варианты лечения ограничены.

Согласно предварительному заключению Американского общества клинической онкологии (ASCO), гормональная терапия второй линии (например, антиандрогены, ингибиторы цитохрома Р450) может быть рассмотрена у пациентов с неметастатическим КРРПЖ с высоким риском метастатического заболевания (на основании короткого времени удвоения ПСА или быстрой скорости развития), тогда как другим пациентам такое лечение не предлагается. [15]

Аналогичным образом, руководство Национальной комплексной онкологической сети (NCCN) рекомендует антиандрогены первого поколения (например, бикалутамид, нилутамид, флутамид), новые гормональные препараты второго поколения (энзалутамид, абиратерон), кетоконазол, кортикостероиды или диэтилстильбэстрол в качестве гормональной терапии второй линии. Рекомендации Европейского общества терапевтической онкологии рекомендуют АДТ и стратегию бдительного ожидания.

*Лечение метастатического гормон-чувствительного рака простаты (мГЧРПЖ) имеет следующие подходы:*

* Терапия, направленная на андрогенный путь (например, абиратерон ацетат плюс преднизолон, апалутамид, энзалутамид)
* Химиотерапия (доцетаксел)
* Лучевая терапия (для контроля рака простаты в самой предстательной железе)

Однако основой лечения метастатического рака простаты является андрогенная депривация. Результаты АДТ варьируются, но контроль над гормоночувствительным раком предстательной железы часто можно достичь в течение многих лет. Смерть от рака простаты обычно происходит из-за развития ускользающих вариантов, способных выживать и размножаться на фоне кастрационного уровня андрогенов в сыворотке (метастатический кастрационно-резистентный рак простаты, мКРРПЖ).

### Вводная информация по исследуемой терапии

Апалутамид – пероральный селективный ингибитор андрогенных рецепторов (АР), который непосредственно связывается с лигандсвязывающим доменом АР. Апалутамид предотвращает ядерную транслокацию АР, ингибирует связывание ДНК, препятствует АР-опосредованной транскрипции и не обладает активностью агониста андрогенных рецепторов. Лечение апалутамидом уменьшает пролиферацию опухолевых клеток и усиливает апоптоз, что приводит к мощной противоопухолевой активности. Основной метаболит, N-десметилапалутамид, проявлял активность, на треть превышающую таковую апалутамида *in vitro*.

Андрогенный рецептор состоит из 4 доменов: N-концевого домена, ДНК-связывающий домен, спираль и лиганд-связывающий домен, и действует как нуклеарный фактор транскрипции. [16] В отсутствие лиганда АР прикрепляется к белкам теплового шока и локализуется преимущественно в цитоплазме. [17] В присутствии лиганда лиганд-связывающий домен не связан с белком теплового шока и AР транслоцирует в ядро, где ДНК-связывающий домен связывается с андроген-чувствительными элементами в ДНК и привлекают дополнительные коактиваторы, корепрессоры и модуляторы транскрипции. [16, 18] Рецептор андрогена широко исследовался при раке простаты, и эти исследования показали перекрестное взаимодействие пути AР с несколькими другими ключевыми сигнальными путями.

Андрогенный рецептор (АР) играет решающую роль при раке простаты (РП), что делает АР основной терапевтической мишенью при РП. Современная антиандрогенная химиотерапия предотвращает связывание андрогенов с лиганд-связывающим карманом (ЛСК) АР. Однако РП часто рецидивирует, несмотря на лечение, и он прогрессирует до кастрационного рака простаты. За этой регрессией стоит возобновление передачи сигналов AР, инициируемое мутациями в ЛСК. [19]

Апалутамид был одобрен для лечения неметастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы (нмКРРПЖ) и метастатического кастрационного рака предстательной железы (мКРПЖ) в различных странах. Он одобрен в ЕС и США для лечения взрослых мужчин с метастатическим раком простаты, чувствительным к кастрации. В феврале 2018 года апалутамид получил свое первое глобальное одобрение в США для лечения неметастатического резистентного к кастрации РПЖ (нмКРРПЖ). В Японии апалутамид одобрен и внедрен в клиническую практику для применения для лечения КРРПЖ без отдаленных метастазов и рака предстательной железы с отдаленными метастазами. В России препарат зарегистрирован и используется с 2019 г.

Рекомендуемая доза составляет 240 мг (четыре таблетки по 60 мг) перорально один раз в день. Пациенты также должны получать АДТ. Крупные ориентировочные рандомизированные двойные слепые плацебо-контролируемые клинические исследования SPARTAN (NCT01946204) и TITAN (NCT02489318) подтвердили, что добавление апалутамида к АДТ продлевает выживаемость без метастазов и общую выживаемость, поддерживает качество жизни, связанное со здоровьем, а профиль безопасности существенно не отличается от группы плацебо. Наиболее распространенными НР при приеме апалутамида являются утомляемость (26%), кожная сыпь (26 % любой степени и 6% 3 или 4 степени), гипертензия (22%), приливы (18%), артралгия (17%), диарея (16%), падения (13%) и снижением массы тела (13%). Другими важными нежелательными реакциями являются переломы (11%) и гипотиреоз (8%). [1]

В ходе постмаркетингового наблюдения часто наблюдаемыми НЯ у пациентов, получавших апалутамид, были сыпь, утомляемость, диарея, приливы жара, падение, снижение массы тела, артериальная гипертензия. Наиболее значимым системно-органным классом (СОК) были «нарушения кожи и подкожной клетчатки», которые в основном состояли из дерматологических нежелательных явлений. Дополнительные НЯ, наблюдаемые при значительном сигнале, включают лихеноидный кератоз, увеличение количества эозинофилов, бактериальную пневмонию, туберкулез легких, гидронефроз. [2]

DT-APL, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 60 мг, – воспроизведенный препарат апалутамида, разработанный партнером АО «Р-Фарм» **–** BDR Pharmaceuticals International Pvt Ltd, Индия. Он полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и основных вспомогательных веществ, лекарственной форме и дозировке референтному препарату апалутамида Эрлеада (владелец РУ – ООО «Джонсон & Джонсон, Россия), имея минимальные различия в качественном и количественном составе некоторых вспомогательных веществ. В связи с этим представляется целесообразным проведение клинического исследования биоэквивалентности лекарственного препарата DT-APL, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 60 мг (АО «Р-Фарм», Россия) в сравнении с оригинальным препаратом Эрлеада, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 60 мг (ООО «Джонсон & Джонсон, Россия).

В Российской Федерации держателем РУ будет выступать АО «Р-Фарм», Россия. Также планируется трансфер технологии производства данного препарата на производственную площадку АО «Р-Фарм» в России.

Внедрение в клиническую практику нового воспроизведенного препарата апалутамида позволит снизить цену современной терапии кастрационно-резистентного и метастатического гормоночувствительного рака предстательной железы и повысить её доступность.

## Ожидаемые показания к применению

Для лечения взрослых мужчин с:

* неметастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (РПЖ) с высоким риском метастазов;
* метастатическим гормоночувствительным РПЖ в комбинации с андроген депривационной терапией (АДТ).

## Список литературы

1. SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS: Apalutamide. Доступно на: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/erleada-epar-product-information\_en.pdf
2. Fang Z, Xu Z, Zhu W, Yu M, Ji C. A real-world disproportionality analysis of apalutamide: data mining of the FDA adverse event reporting system. Front Pharmacol. 2023 Jun 5;14:1101861. doi: 10.3389/fphar.2023.1101861. PMID: 37342589; PMCID: PMC10277739.
3. State of oncological care in Russia in 2020. Eds.: А.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.О. Shachzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2021. 239 p. (In Russ.).
4. Girling JS, Whitaker HC, Mills IG, Neal DE. Pathogenesis of prostate cancer and hormone refractory prostate cancer. Indian J Urol. 2007 Jan;23(1):35-42. doi: 10.4103/0970-1591.30265. PMID: 19675761; PMCID: PMC2721494.
5. EMA CHMP assessment report Erleada. Доступно на: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/erleada-epar-public-assessment-report\_en.pdf
6. Shafi AA, Yen AE, Weigel NL. Androgen receptors in hormone-dependent and castration-resistant prostate cancer. Pharmacol Ther. 2013 Dec;140(3):223-38. doi: 10.1016/j.pharmthera.2013.07.003. Epub 2013 Jul 13. PMID: 23859952.
7. Manni A., Bartholomew M., Caplan R. et al. Androgen priming and chemotherapy in advanced prostate cancer: evaluation of determinants of clinical outcome // J. Clin. Oncol. 1988. Vol. 6. No 9. P. 1456–1466
8. Kelly W.K., Scher H.I. Prostate specific antigen decline after antiandrogen withdrawal: the flutamide withdrawal syndrome // J. Urol. 1993. Vol. 149. No 3. P. 607–609
9. VIII Съезд онкологов России (Санкт-Петербург, 11–13 сентября 2013 г.) Новые подходы к диагностике и лечению кастрационно-резистентного рака предстательной железы. Доступно на: https://umedp.ru/upload/iblock/e8e/e8ed4169b8da9752df07eb352bcad38b.pdf
10. Kucuk O., Fisher E., Moinpour C.M. et al. Phase II trial of bicalutamide in patients with advanced prostate cancer in whom conventional hormonal therapy failed: a Southwest Oncology Group study (SWOG 9235) // Urology. 2001. Vol. 58. No 1. P. 53–58.
11. Robertson C.N., Roberson K.M., Padilla G.M. et al. Induction of apoptosis by diethylstilbestrol in hormone-insensitive prostate cancer cells // J. Natl. Cancer Inst. 1996. Vol. 88. No 13. P. 908–917.
12. Smith D.C., Redman B.G., Flaherty L.E. et al. A phase II trial of oral diethylstilbestrol as a second-line hormonal agent in advanced prostate cancer // Urology. 1998. Vol. 52. No 2. P. 257–260.
13. Pollak M.N., Schally A.V. Mechanisms of antineoplastic action of somatostatin analogs // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1998. Vol. 217. No 2. P. 143–152.
14. Susini C., Buscail L. Rationale for the use of somatostatin analogs as antitumor agents // Ann. Oncol. 2006. Vol. 17. No 12. P. 1733–1742.
15. Virgo KS, Basch E, Loblaw DA, Oliver TK, Rumble RB, Carducci MA, Nordquist L, Taplin ME, Winquist E, Singer EA. Second-Line Hormonal Therapy for Men With Chemotherapy-Naïve, Castration-Resistant Prostate Cancer: American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion. J Clin Oncol. 2017 Jun 10;35(17):1952-1964. doi: 10.1200/JCO.2017.72.8030. Epub 2017 Apr 25. Erratum in: J Clin Oncol. 2017 Aug 1;35(22):2591. Erratum in: J Clin Oncol. 2017 Dec 20;35(36):4096. PMID: 28441112.
16. Tan MH, Li J, Xu HE, Melcher K, Yong EL. Androgen receptor: structure, role in prostate cancer and drug discovery. Acta Pharmacol Sin. 2015;36(1):3-23.
17. Georget V, Térouanne B, Nicolas JC, Sultan C. Mechanism of antiandrogen action: key role of hsp90 in conformational change and transcriptional activity of the androgen receptor. Biochemistry. 2002;41(39):11824-11831.
18. Lattouf JB, Srinivasan R, Pinto PA, Linehan WM, Neckers L. Mechanisms of disease: the role of heat-shock protein 90 in genitourinary malignancy. Nat Clin Pract Urol. 2006;3(11):590-601.
19. Martinez-Ariza G, Hulme C. Recent advances in allosteric androgen receptor inhibitors for the potential treatment of castration-resistant prostate cancer. Pharm Pat Anal. 2015;4(5):387-402. doi: 10.4155/ppa.15.20. Epub 2015 Sep 21. PMID: 26389532.

# ФИЗИЧЕСКИЕ, ХИМИЧЕСКИЕ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

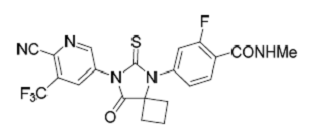
## Описание свойств исследуемого препарата

### Химическая формула

C21H15F4N5O2S

### Структурная формула

Рисунок 2‑1. Структурная формула апалутамида.



**Молекулярная масса:** 477,44г/моль

### Физико-химические и фармацевтические свойства

Апалутамид представляет собой негигроскопичный кристаллический порошок от белого до слегка желтого цвета. Он практически нерастворим в водных средах в широком диапазоне значений рН. Его pKa составляет 9,7 (кислая карбоксамидная часть), а коэффициент распределения (Log P) равен 2,89 (рН 7,0). Апалутамид представляет собой молекулу без хирального центра. Он проявляет полиморфизм, причем форма В является термодинамически наиболее стабильной формой апалутамида при соответствующих условиях кристаллизации и хранения фармацевтической субстанции. Процесс синтеза фармацевтической субстанции был разработан таким образом, чтобы стабильно получать форму В.

## Лекарственная форма

### Название лекарственной формы

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

### Описание лекарственной формы

Лекарственный препарат DT-APL планируется выпускать в единственной дозировке - 60 мг.

Овальные таблетки, покрытые пленочной оболочкой, от слегка желтоватого до серовато-зеленого цвета.

В таблице 2-1 приведен состав лекарственного препарата апалутамид, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 60 мг (АО «Р-Фарм»).

### Состав лекарственной формы

Таблица 2‑1. Состав лекарственного препарата DT-APL, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 60 мг (АО «Р-Фарм»).

| **Для дозировки** | | **60 мг** |
| --- | --- | --- |
| *Действующее вещество:* | | |
| Апалутамид 25% м/м | 240,00 мг | |
| в пересчете на апалутамид | 60,00 мг | |
| *Вспомогательные вещества:* | | |
| Целлюлоза микрокристаллическая | 280,00 мг | |
| Кроскармеллоза натрия | 48,00 мг | |
| Кремния диоксид коллоидный | 23,00 мг | |
| Магния стеарат | 9,00 мг | |
| **Масса ядра:** | **600,0 мг** | |
| *Пленочная оболочка:* | 18,00 мг | |
| lnstacoat Aqua II A02R0466  Вода очищенная – q.s. |
| **Масса таблетки, покрытой пленочной оболочкой:** | **618,00 мг** | |

Препарат DT-APL, разработанный партнером АО «Р-Фарм» **–** BDR Pharmaceuticals International Pvt Ltd, Индия, полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и основных вспомогательных веществ референтному препарату апалутамида Эрлеада, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 60 мг (ООО «Джонсон & Джонсон, Россия), имея минимальные различия в качественном и количественном составе некоторых вспомогательных веществ (табл. 2-2).

Таблица 2‑2. Сопоставление составов препарата DT-APL (АО «Р-Фарм», Россия) и референтного препарата Эрлеада, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 60 мг (ООО «Джонсон & Джонсон, Россия) в дозировке 60 мг.

| **Компонент** | **DT-APL** | **Эрлеада** |
| --- | --- | --- |
| *Действующее вещество:* | | |
| Апалутамид 25% м/м | 240,00 мг | - |
| Апалутамид | 60,00 мг | 60,00 мг |
| *Вспомогательные вещества:* | | |
| Гипромеллозы ацетата сукцинат | - | НД |
| Кремния диоксид коллоидный | 23,00 мг | НД |
| Кроскармеллоза натрия | 48,00 мг | НД |
| Целлюлоза микрокристаллическая (тип 101) | - | НД |
| Целлюлоза микрокристаллическая | 280,00 мг |  |
| Целлюлоза микрокристаллическая (силанированная) | - | НД |
| Магния стеарат | 9,00 мг | НД |
| **Масса ядра** |  | НД |
| *Пленочная оболочка:* | | |
| lnstacoat Aqua II A02R0466  Вода очищенная – q.s. | 18,00 мг | **-** |
| Пленочная оболочка «Опадрай® II 85F210036 зеленый»: Поливиниловый спирт, титана диоксид (Е171), макрогол, тальк, железа оксид желтый (Е172), железа оксид черный (Е172) | **-** | НД |
| **Масса таблетки, покрытой пленочной оболочкой:** | **618,00 мг** | НД |

При предлагаемой дозировке 60 мг апалутамид имеет низкую растворимость в воде в физиологическом диапазоне pH, как это определено Системой биофармацевтической классификации (BCS), и высокую проницаемость и, следовательно, классифицируется как класс II по BCS.

### Форма выпуска

По 120 таблеток в банку из полиэтилена высокой плотности объемом 150 мл. Каждая банка содержит один пакетик с силикагелем. Банка запечатана крышкой с помощью индукционной запайки. Алюминиевый уплотнитель используется для герметизации банки из полиэтилена высокой плотности.

Банка из полиэтилена высокой плотности объемом 150 мл помещается в пачку из монокартона.

Пачки помещают в групповую упаковку.

## Правила хранения и обращения

### Условия хранения и транспортировки

При температуре не выше 30°C.

### Срок годности

2 года.

### Правила по обращению с препаратом

Не требует особых мер предосторожности при использовании.

# РЕЗУЛЬТАТЫ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

## Введение и резюме

Так как препарат DT-APL (АО «Р-Фарм», Россия) представляет собой воспроизведенный препарат апалутамида, который полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего вещества и основных вспомогательных веществ, лекарственной форме и дозировке референтному препарату апалутамида Эрлеада, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 60 мг (ООО «Джонсон & Джонсон, Россия), ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата. Для прогнозирования токсического действия, планируемого к регистрации и коммерческому выпуску препарата DT-APL были проанализированы данные исследований по изучению фармакологии и токсикологии оригинального препарата апалутамида. Поскольку лекарственный препарат DT-APL является воспроизведенным препаратом, собственные доклинические исследования не проводились.

Для изучения апалутамида было проведено большое количество доклинических исследований. Эти исследования включали серию исследований как *in vitro*, так и *in vivo*, в результате которых были хорошо изучены фармакодинамические, фармакокинетические и токсикологические свойства апалутамида.

Апалутамид **–** пероральный селективный ингибитор АР, который непосредственно связывается с лигандсвязывающим доменом АР. Апалутамид предотвращает ядерную транслокацию АР, ингибирует связывание ДНК и препятствует АР-опосредованной транскрипции - механизм, отличный от такового антиандрогена первого поколения бикалутамида. Апалутамид (IC50=16 нМ) связывает АР с аффинностью в 7-10 раз большей, чем бикалутамид (медиана IC50=160 нМ), и конкурирует за тот же сайт связывания в лигандсвязывающем кармане рецептора.

Экспозиция (как Cmax, так и AUC) после многократного введения была ниже, чем после однократного введения у мышей, однако после многократного введения была очевидной кумуляция апалутамида, M3 и M4 у крыс и собак. У собак концентрации были одинаковыми на 28, 91, 182 и 273-й дни, т. е. равновесное состояние было достигнуто к 28-му дню. Пиковые концентрации М3 и М4 в плазме крови достигались позже у мышей (24-48 часов) и собак (21-72 часа) по сравнению с пиковыми концентрациями апалутамида в плазме крови (2-8 часов). Однако максимальные концентрации апалутамида, M3 и M4 в плазме крови достигались у крыс через 8-12 часов после введения препарата. Апалутамид широко распределялся во всем организме с максимальными концентрациями в большинстве тканей через 4-12 часов после введения. Радиоактивность была наибольшей в брюшной полости и буром жире, печени, коре почек и продолговатом мозге, коре надпочечников, поджелудочной железе и гардеровой железе и наименьшей в хрусталике глаза, головном мозге и поверхности костей. Свободные фракции апалутамида и М3 в образцах плазмы крови составляли соответственно 8,2 % и 9,4 % у мышей, 7,2 % и 8,6 % у крыс, 6,3 % и 8,2 % у собак, 11,4 % и 13,2 % у кроликов. Распределение апалутамида в крови было сопоставимым с таковым М3 у всех видов, причем большинство соединений связывалось с белками плазмы (от 0,50 до 0,685), а также значительная часть распределялась в клетках крови (от 0,285 до 0,424). Апалутамид и метаболит М3 в основном связывались с сывороточным альбумином человека (HSA). Апалутамид подвергается интенсивному метаболизму у крыс, собак и человека. Апалутамид выводился с мочой в количестве лишь 1-3 %, с калом **–** 2-8 %. Пути метаболизма апалутамида у крыс, собак и человека сопоставимы. У человека основным путем выведения апалутамида является путь выведения с мочой (64,2 %). Однако у крыс апалутамид выводится в основном с калом (58,2 %), а экскреция апалутамида у собак делится поровну между мочой и калом. На M4 приходится большая часть радиоактивности, выделяемой с мочой (крысы, собаки и человек), калом (крысы и собаки) и желчью у крыс, таким образом, N-деметилирование N-метилбензамидной молекулы до амида (M3) с последующим гидролизом амида до карбоновой кислоты (M4) и прямым амидным гидролизом N-метилбензамидной молекулы до M4 является основным путем метаболического выведения исходного препарата.

Токсикологическая программа исследования апалутамида включала исследования токсичности при однократном и многократном введении, исследования генотоксичности и другие специфические токсикологические тесты.

МПД апалутамида после однократного перорального введения самцам животных превысила самую высокую из изученных однократных доз, т. е. > 2000 мг/кг у самцов крыс и > 40 мг/кг у самцов и самок собак. МПД апалутамида после однократного перорального введения составила 100 мг/кг у самцов и самок мышей. Не наблюдалось летальности или сильной токсичности после однократного перорального введения препарата в дозировке 2000 мг/кг (предельный тест) у крыс.

Исследования токсичности многократных доз проводились у крыс в течение 14 дней, 28 дней с 14-дневным периодом восстановления, 13 недель с 30-дневным периодом восстановления и 26 недель с/без 2-месячным периодом восстановления. Также исследования токсичности многократных доз проводились у собак в течение 28 дней с 28-дневным периодом восстановления, 13 недель с 60-дневным восстановительным периодом, 39 недель и 13 недель с 1-месячным периодом восстановления. В исследованиях при многократном введении смертность, обусловленная исследуемым препаратом, наблюдалась после многократного введения доз ≥ 250 мг/кг/сут у крыс, ≥ 25 мг/кг/сут у самцов собак и 20 мг/кг/сут у самок собак. NOAEL у крыс варьировался от <25 мг/кг/сут до 150 мг/кг/сут. NOAEL у собак составил от <2,5 мг/кг/сут до 10 мг/кг/сут. Апалутамид воздействовал на мужскую репродуктивную систему, гипофиз, надпочечники и тимус при дозах ≥ 25 мг/кг/сут у крыс и/или ≥ 2,5 мг/кг/сут у собак. Уровень холестерина в сыворотке крови повышался в зависимости от дозы в исследованиях у крыс (до 3 раз) и в меньшей степени у собак (до 1,7 раза). В исследованиях на крысах неизменно наблюдалось увеличение числа лейкоцитов, особенно лимфоцитов, и уменьшение массы эритроцитов. В более длительных исследованиях (≥ 3 месяцев) уровень фибриногена у крыс при дозах ≥ 25 мг/кг был повышен. В исследованиях на крысах наблюдалось повышение сывороточного уровня общего белка, альбумина, глобулина, азота мочевины, креатинина, триглицеридов, ЛПВП, ЛПНП и глюкозы при дозах ≥ 25 мг/кг. Другие изменения гематологических показателей и параметров сыворотки крови не наблюдались стабильно на протяжении всех исследований и в основном отмечались при высоких дозах (150 мг/кг) в более коротких исследованиях с многократным введением (≤ 28 дней). Другим органом-мишенью токсичности после длительного применения апалутамида является печень, о чем свидетельствует дозозависимое увеличение массы печени и/или обратимая гепатоцеллюлярная гипертрофия у крыс и гиперплазия желчных протоков/овальных клеток у самцов собак, наблюдаемая после 39 недель введения препарата. Изменения щитовидной железы наблюдались в ходе 28-дневного исследования у самцов крыс и 26-недельного исследования у самок крыс. Профиль токсичности апалутамида в целом был одинаковым во всех исследованиях с большим количеством органов-мишеней у крыс по сравнению с собаками.

## Доклиническая фармакология

### Механизм действия

Апалутамид **–** пероральный селективный ингибитор АР, который непосредственно связывается с лигандсвязывающим доменом АР. Апалутамид предотвращает ядерную транслокацию АР, ингибирует связывание ДНК и препятствует АР-опосредованной транскрипции **–** механизм, отличный от такового антиандрогена первого поколения бикалутамида. Апалутамид (IC50=16 нМ) связывает АР с аффинностью в 7-10 раз большей, чем бикалутамид (медиана IC50=160 нМ), и конкурирует за тот же сайт связывания в лигандсвязывающем кармане рецептора.

Четыре метаболита апалутамида, идентифицированные у доклинических видов (M1, JNJ-56142047 (M2), N-десметилапалутамид (JNJ-56142060 или M3) и JNJ-56142021 (M4)), были оценены на предмет их целевого воздействия на АР в клеточном анализе, который отслеживает связывание с ДНК, индуцированное лигандом.

N-десметилапалутамид был самым мощным антагонистом АР, но все же втрое уступал апалутамиду. Исходя из эффективности и относительной клинической экспозиции, было сочтено, что N-десметилапалутамид способствует клинической активности апалутамида и был оценен в клинических исследованиях.

### Первичная фармакодинамика

Были проведены исследования первичной фармакодинамики, чтобы продемонстрировать связывающие и ингибирующие свойства апалутамида в отношении АР, селективность по отношению к другим ядерным рецепторам гормонов, механизм действия в клетках рака предстательной железы, а также фармакодинамические и противоопухолевые эффекты молекулы на моделях животных.

Было показано, что апалутамид непосредственно связывается с АР в анализах конкурентного связывания в клетках LNCaP/AR(cs) с аффинностью 16 нМ. Однако абсолютное сродство апалутамида к андрогенным рецепторам крыс, мышей и собак определено не было. Гомология аминокислотной последовательности лигандсвязывающего домена белка у разных видов подтверждает, что сродство апалутамида к АР может быть схожим у разных видов. Заявитель утверждает, что определение относительного связывания АР у разных видов едва ли окажет влияния на интерпретацию доклинических или клинических наблюдений, которые подтверждаются на основе исследований *in vivo*.

Было показано, что апалутамид избирателен в отношении АР по сравнению с другими ядерными ГР и не обладает агонистической активностью в отсутствие андрогена.

Было продемонстрировано, что апалутамид нарушает ядерную транслокацию АР в клетках LNCaP/AR(cs), ингибирует связывание АР с энхансерными областями АР-зависимых генов (ПСА и TMPRSS2) и противодействует опосредованной андрогенами индукции или подавлению уровней экспрессии мРНК 13 АР-регулируемых транскриптов (TMPRSS2, ПСА, CaMK2N1, AMIGO2, PLD1, NOV, BDNF, STEAP4, ORM1, SLUG, HPGD, FKBP и NCAPD3).

Клинически значимые эффекты, опосредованные индукцией или подавлением АР-регулируемых транскриптов, были охарактеризованы в фармакологических и токсикологических исследованиях *in vivo*.

В исследованиях *in vitro* было обнаружено, что апалутамид является более сильным, чем ингибитор АР первого поколения бикалутамид, и что у него отсутствует агонистическая активность, свойственная последнему. Также было установлено, что апалутамид сопоставим с энзалутамидом (в исследованиях *in vitro*).

Апалутамид в дозе ≥ 10 мг/кг проявлял противоопухолевую активность, зависимую от дозы, у кастрированных мышей с ксенотрансплантатными опухолями LNCaP/AR(cs). Эффективность апалутамида также сравнивалась с таковой бикалутамида и энзалутамида. В то время, как эффект бикалутамида в этой модели был скорее ограничен ингибированием роста, нежели регрессией опухоли, апалутамид и энзалутамид при одинаковом уровне дозы (10 мг/кг/сут) вызывали регрессию опухоли более чем на 50 %. Однако при дозах 10 и 30 мг/кг/сут апалутамид продемонстрировал более высокую эффективность по сравнению с энзалутамидом, что измерялось долей животных, у которых объем опухоли уменьшался более чем на 50 %. У апалутамида наблюдалась более высокая эффективность, несмотря на его более низкую экспозицию по сравнению с энзалутамидом в этой дозе.

Мутации в лигандсвязывающем домене АР были описаны у 10-20 % пациентов, у которых возникло прогрессирование на фоне терапии антиандрогенами первого поколения, например, флутамидом и бикалутамидом (например, L701H, W741C, H874L, T877A), а также были связаны с резистентностью к терапии следующего поколения, направленной на АР, например, к энзалутамиду и апалутамиду (AR F877L и АР T878A). Кроме того, различные исследования показали, что мутация ARF876L превращает антагонисты АР в агонисты. Клиническая значимость мутации, связанной с резистентностью к энзалутамиду и апалутамиду (ARF877L), была оценена в клинических исследованиях, результаты которых показали, что мутация ARF877L при НМ-КРРПЖ встречается значительно реже и, как ожидается, окажет минимальное клиническое воздействие на лечение апалутамидом.

Четыре метаболита апалутамида, идентифицированные в доклинических исследованиях (метаболит M1, JNJ-56142047 (M2), JNJ-56142060 (M3) и JNJ-56142021 (M4)), были оценены на предмет целевого воздействия на АР. Метаболиты M1, M2 и M4 были примерно в 30 раз менее эффективны в отношении АР, чем апалутамид. Метаболит M3 был самым мощным ингибитором АР, но все же был втрое слабее, чем апалутамид.

### Вторичная фармакодинамика

Были проведены исследования вторичной фармакодинамики для оценки способности апалутамида взаимодействовать с различными рецепторами, каналами и транспортерами. Было показано, что апалутамид и метаболит JNJ-56142060 (M3) являются ингибиторами ГАМК-А-зависимого хлоридного канала в клинически значимых концентрациях (IC50 3,0 и 3,2 мкМ соответственно). Кроме того, в тканевом функциональном анализе ГАМК-А-рецептора IC50 апалутамида была равна 0,88 мкМ. Другие второстепенные метаболиты, включая M1, JNJ-56142047 (M2) и JNJ-56142021 (M4), считались неактивными в отношении нецелевых эффектов ГАМК-А.

### Фармакологическая безопасность

**Влияние на сердечно сосудистую систему**

Ингибирование взаимодействий рецептор 5-HT2B-лиганд составляло 25 % при концентрации 10 мкМ. Активация агонистов рецептора 5-HT2B сопровождалась пороками клапанов сердца. Rothman RB et al. пришли к выводу, что лекарственные препараты с серотонинергической активностью и их активные метаболиты должны быть изучены на предмет агонистической активности в отношении 5-HT2B рецепторов, и что клиницистам следует рассмотреть возможность приостановки применения препаратов со значительной активностью в отношении 5-HT2B рецепторов. [1] Риск развития пороков клапанов сердца, обусловленный активностью апалутамида и его метаболита, относящейся к связыванию с 5-HT2B, считается низким, исходя из того, что сродство апалутамида к рецептору 5-HT2B считается низким, а концентрация 10 мкМ была в 19 раз выше, чем эффективная экспозиция свободного препарата в равновесном состоянии в плазме крови человека при дозе 240 мг в сутки. Базовые токсикологические исследования на крысах и собаках не выявили признаков сердечных патологий, связанных с апалутамидом или его основным метаболитом М3, а гистопатологические исследования клапанов сердца не выявили вальвулопатий, и частота пороков клапанов сердца, наблюдаемая в клиническом исследовании ARN-509-003, в группе апалутамида была ниже, чем в группе плацебо.

Апалутамид и M3 подавляли ток hERG в концентрации, которая превышала клиническую экспозицию в 7 раз. Однако они не увеличивали потенциал действия в анализе волокон Пуркинье на собаках при концентрациях, примерно в 50 раз превышающих ожидаемую Cmax несвязанного апалутамида и метаболита M3 в плазме крови у мужчин с КРРПЖ, получавших апалутамид в дозе 240 мг/сут. Апалутамид в дозах 3 и 10 мкМ, но не в дозе 30 мкМ, вызывал статистически значимое (р < 0,05) снижение APA при 2s BCL (среднее значение; 0,5 и -1,7 мВ соответственно), и форма (наклон) кривой апалутамида довольно заметно отличается от кривой контрольной основы и метаболита JNJ-56142060 (М3). Эти изменения не подтверждаются другими параметрами, характеризующими потенциал действия, такими как ингибирование Na+ или Ca2+ каналов и изменения частоты сердечных сокращений и интервала PQ при телеметрическом исследовании у собак, и поэтому считаются биологически незначимыми. Изменения наклона кривой апалутамида объясняются биологической вариабельностью содержания клеток в волокне Пуркинье.

Апалутамид также оценивался на предмет возможных сердечно-сосудистых эффектов после однократного перорального введения собакам, находящимся в сознании, под контролем телеметрии. После введения апалутамида в дозах 10, 20 и 40 мг/кг через 2 часа после введения наблюдалась корреляция между апалутамидом и удлинением интервала QT. Это наблюдение считается случайным из-за межиндивидуальных различий внутри группы и индивидуальных различий до применения препарата и, таким образом, не имеет клинического значения.

**Влияние на центральную нервную систему (ЦНС)**

Судороги наблюдались при применении высоких доз апалутамида в исследованиях общей токсичности на собаках (≥ 25 мг/кг/сут) и мышах (≥ 175 мг/кг/сут) и считаются опосредованными нецелевым ингибированием токов ГАМК-А. NOAEL, определенная в этих исследованиях в отношении судорог, составляла 10 мг/кг/сут у собак и 100 мг/кг/сут у мышей, что представляет собой низкие пределы безопасности (2,2 и 1,3 для апалутамида и метаболита M3 соответственно, исходя из значений Cmax), что позволяет исключить риск возникновения судорог у пациентов.

Помимо судорог, после многократного введения у собак отмечались и другие клинические признаки со стороны ЦНС (например, тремор, шатающаяся походка, атаксия) при непереносимых дозах (≥ 25 мг/кг/сут). NOAEL (10 мг/кг/сут) для эффектов со стороны ЦНС, определенный в 13- и 39-недельных токсикологических исследованиях при многократном введении у собак, обеспечивает предел безопасности 4,3 для апалутамида и 1,5 для метаболита M3, или 6,5 и 2,4, учитывая разницу в связывании с белками у разных видов и исходя из значений AUC. При оценке в полной серии функциональных наблюдений (FOB) или в 26-недельном исследовании токсичности у самцов и самок крыс в дозах (до 150 мг/кг), превышающих клинический уровень экспозиции апалутамида примерно в 5 раз (или в 8,5 раз с учетом различий в связывании с белками у разных видов), не наблюдалось эффектов со стороны ЦНС, связанных с исследуемым препаратом. Системные уровни JNJ-56142060 (M3) не были определены в исследовании FOB, однако токсикокинетические данные 26-недельных исследований токсичности указывают на то, что уровень экспозиции M3 у крыс, получавших апалутамид 150 мг/кг, намного ниже уровня, достигаемого у человека при дозе 240 мг/сут (в 0,2 раза). Таким образом, воздействие M3 на животных (крыс и собак) при NOAEL для воздействия на ЦНС по сравнению с клинической экспозицией считается низким, что позволяет не учитывать риск развития эффектов со стороны ЦНС у пациентов. Однако, поскольку частота тремора, нарушения походки и атаксии была низкой и схожей между группами лечения (плацебо и апалутамид) в клиническом исследовании ARN-509-003 III фазы, дополнительных доклинических исследований не требуется.

С другой стороны, когнитивные нарушения и нарушения памяти были связаны с гормональной депривацией, но в доклинических и клинических исследованиях апалутамида признаков нарушения не было обнаружено

**Влияние на дыхательную систему**

Специальное фармакологическое исследование респираторной безопасности на крысах не выявило проблем после однократного введения апалутамида.

### Фармакодинамические лекарственные взаимодействия

Доклинические исследования фармакодинамического взаимодействия с апалутамидом не проводились.

## Доклиническая фармакокинетика

Доклинические исследования фармакокинетики апалутамида и его метаболитов M3 и M4 были проведены как после однократного, так и после многократного введения мышам CD-1, крысам Спраг-Доули и собакам породы бигль.

Пероральный препарат, используемый в большинстве оценок ФК/TK апалутамида, представлял собой неводный раствор апалутамида на липидной основе. Именно эта лекарственная форма апалутамида использовалась в фармакодинамических исследованиях *in vivo* и в ранних клинических исследованиях (т. е. мягкие желатиновые капсулы 30 мг). Заявление на получение регистрационного удостоверения (ЗРУ) относится к таблеткам, покрытым пленочной оболочкой, 60 мг, для приема внутрь с мгновенным высвобождением. Фармакокинетические профили обеих лекарственных форм у доклинических видов непосредственно не сравнивали, однако в исследовании на собаках опытный образец представленной в настоящее время в продаже таблетки имел относительную биодоступность (Frel) 117 % по сравнению с мягкой желатиновой капсулой. Поскольку большинство случаев токсичности, обнаруженных у животных, наблюдались при дозах, обеспечивающих низкие пределы безопасности, позволяющие не учитывать эффекты у пациентов, минимальное увеличение биодоступности препарата в новой лекарственной форме не влияет на актуальность представленных данных по безопасности. Кроме того, в ходе исследования относительной биодоступности для человека было показано, что лекарственные формы таблеток и капсул обладают биоэквивалентностью.

### Всасывание

Экспозиция (как Cmax, так и AUC) после многократного введения была ниже, чем после однократного введения у мышей, однако после многократного введения была очевидной кумуляция апалутамида, M3 и M4 у крыс и собак. У собак концентрации были одинаковыми на 28, 91, 182 и 273-й дни, т. е. равновесное состояние было достигнуто к 28-му дню.

Пиковые концентрации М3 и М4 в плазме крови достигались позже у мышей (24-48 часов) и собак (21-72 часа) по сравнению с пиковыми концентрациями апалутамида в плазме крови (2-8 часов). Однако максимальные концентрации апалутамида, M3 и M4 в плазме крови достигались у крыс через 8-12 часов после введения препарата.

Соотношение метаболитов и исходного вещества возрастало с увеличением дозы у крыс, не зависело от дозы после однократного введения собакам и снижалось с увеличением дозы после более длительного введения собакам.

Исследования всасывания, распределения, метаболизма и выведения у самцов крыс после однократного перорального (5 и 50 мг/кг) показали, что Tmax для апалутамида в среднем составляет8-13 часов после применения, а для М3 – 12-13 часов после применения. Исследования фармакокинетики ARN-509, ARN000308 и ARN000066 в плазме крови самцов крыс Спраг-Доули после однократного перорального введения ARN-509 или ARN000308 в дозах 500, 1000 и 2000 мг/кг показали, что Tmax для апалутамида в среднем составляет 11-12 часов, для М3 – 18-24 часа, для М4 – 14-24 часа.

Данные по биодоступности M3 у крыс составили 77,9 %, тогда как данные по исходному соединению отсутствуют. Биодоступность при пероральном применении апалутамида составляла приблизительно 100 % при дозе 10 мг/кг у собак.

### Распределение

Апалутамид широко распределялся во всем организме с максимальными концентрациями в большинстве тканей через 4-12 часов после введения. Радиоактивность была наибольшей в брюшной полости и буром жире, печени, коре почек и продолговатом мозге, коре надпочечников, поджелудочной железе и гардеровой железе и наименьшей в хрусталике глаза, головном мозге и поверхности костей. Небольшое количество остаточной радиоактивности сохранялось в коже через 504 часа после введения препарата. Связывание материала, связанного с лекарственным препаратом, с меланином маловероятно, поскольку уровни радиоактивности в пигментированных тканях были сопоставимы с таковыми в непигментированной кожей, и удержания радиоактивности в увеальном тракте не наблюдалось. Концентрации апалутамида, M3 и M4 в головном мозге были приблизительно пропорциональны дозе. Концентрации апалутамида и М3 в плазме были пропорциональны дозе у мышей и были более чем пропорциональными дозе у собак. Соотношение апалутамида и М3 в головном мозге и плазме крови у мышей (31,5-43,9 % для апалутамида и 47,0-50,6 % для М3 через 24 часа после введения препарата) и крыс (76 % для апалутамида и 53 % для М3) было ниже, чем у собак (приблизительно 1 для апалутамида и 1,1-1,4 для М3).

### Связывание с белками плазмы

Свободные фракции апалутамида и М3 в образцах плазмы крови составляли соответственно 8,2 % и 9,4 % у мышей, 7,2 % и 8,6 % у крыс, 6,3 % и 8,2 % у собак, 11,4 % и 13,2 % у кроликов и 4,2 % и 5,1 % у человека при концентрации в тестируемом диапазоне от 0,1 до 30 мкг/мл.

Распределение апалутамида в крови было сопоставимым с таковым М3 у всех видов, причем большинство соединений связывалось с белками плазмы (от 0,50 до 0,685), а также значительная часть распределялась в клетках крови (от 0,285 до 0,424). Апалутамид и метаболит М3 в основном связывались с сывороточным альбумином человека (HSA).

### Метаболизм

Апалутамид подвергается интенсивному метаболизму у крыс, собак и человека. Апалутамид выводился с мочой в количестве лишь 1-3 %, с калом **–** 2-8 %. Пути метаболизма апалутамида у крыс, собак и человека сопоставимы.

Метаболиты образовывались непосредственно из апалутамида в результате нескольких типов реакций: окисления, окислительной десульфуризации, гидролиза нитрилов, конденсации цистеина и глицина, конденсации цистеина, гидролиза амидов и размыкания кольца/гидролиза.

У человека JNJ-56142060 (M3) и JNJ-56142021 (M4) считаются основными (41 %) и второстепенными (2,7 %) метаболитами плазмы крови. JNJ-56142060 (M3) (41 %) был также обнаружен у крыс (< 10 %) и собак (51 %), что подтверждает актуальность этих видов для программы доклинических исследований безопасности апалутамида. Адекватный охват экспозиции M3 у человека был установлен в токсикологических исследованиях на собаках, но не на крысах.

У крыс и человека M3 образуется непосредственно из исходного лекарственного препарата (N-деметилирование), однако у собак предшественником M3 являлся M6 (N-(гидроксиметил)бензамид), продукт окисления исходного препарата.

Образование M3 (амида) опосредуется преимущественно CYP2C8 и в меньшей степени CYP3A4, а превращение M3 в M4 (карбоновую кислоту) скорее всего катализируется карбоксилэстеразами.

Таблица 3‑1. Профили метаболитов апалутамида (ARN-509) в образцах *in vitro* и *in vivo*\*.

| **Метаболит** | **Крысы LM**  **(*in vitro*)** | **Собаки LM**  **(*in vitro*)** | **Человек LM**  **(*in vitro*)** | **Плазма крови собак**  **(*in vitro*)** | **Плазма крови крыс**  **(150 мг/кг)** | **Плазма крови собак**  **(10 мг/кг)** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| M1 (ди-амид) | + | + | + | ++++ | ++ | + |
| M2 (гидантоин) | + | + | + | ++++ | ++++ | ++ |
| M3 (N-десметил) | + | ++ | + | ++ | ++ | +++++ |
| M4 (гидролиз амидов) | ++++ | ++ | ++ | + | +++ | +++ |
| **Примечание:**  + Метаболит обнаруживается, но площадь < 0,5 % от общей площади пика (включая ARN-509)  ++ Метаболит > 0,5 % от общей площади пика (включая ARN-509)  +++ Метаболит > 5 % от общей площади пика (включая ARN-509)  ++++ Метаболит > 10 % от общей площади пика (включая ARN-509)  +++++ Метаболит > 25 % от общей площади пика (включая ARN-509)  \* Данные *in vivo* в приведенной выше таблице были представлены на основе результатов токсикологических исследований с определением диапазона доз, были объединены с 14-го дня для исследования на крысах (VUM0002) и 21-го дня для исследования на собаках (VUM0003). | | | | | | |

### Выведение

У человека основным путем выведения апалутамида является путь выведения с мочой (64,2 %). Однако у крыс апалутамид выводится в основном с калом (58,2 %), а экскреция апалутамида у собак делится поровну между мочой и калом.

На M4 приходится большая часть радиоактивности, выделяемой с мочой (крысы, собаки и человек), калом (крысы и собаки) и желчью у крыс, таким образом, N-деметилирование N-метилбензамидной молекулы до амида (M3) с последующим гидролизом амида до карбоновой кислоты (M4) и прямым амидным гидролизом N-метилбензамидной молекулы до M4 является основным путем метаболического выведения исходного препарата. Образование М20 (амида) путем N-деметилирования М19 (продукта размыкания кольца/гидролиза апалутамида) является важным путем метаболического выведения у собак и человека. М20 содержится в моче в большем количестве, чем все остальные выводимые из организма метаболиты (за исключением М4). Сходство метаболического профиля *in vitro* и *in vivo* у крыс, собак и человека подтверждает релевантность выбора этих видов для токсикологической оценки апалутамида.

### Фармакокинетические лекарственные взаимодействия

Апалутамид и М3 являются умеренными ингибиторами CYP2B6 и CYP2C8 и слабыми ингибиторами CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4. У человека апалутамид является сильным индуктором CYP3A4 и CYP2C19, слабым индуктором CYP2C9 и не вызывал клинически значимых изменений в воздействии субстрата CYP2C8.

Апалутамид и M3 являлись субстратами для P-gp/белка, ассоциированной с множественной лекарственной резистентностью 1 (MDR1), но не для BCRP, OATP1B1 и OATP1B3. Оба соединения являются ингибиторами P-gp/MDR1 и BCRP, OCT2, OAT3 и MATE-1 в клинически значимых концентрациях. Взаимодействия с другими переносчиками (OATP1B1, OATP1B3 и MATE-2K) клинически не значимы. Апалутамид и M3 не ингибировали OAT1.

## Токсикологические исследования

### Токсичность при однократном введении

МПД апалутамида после однократного перорального введения самцам животных превысила самую высокую из изученных однократных доз, т. е. > 2000 мг/кг у самцов крыс и > 40 мг/кг у самцов собак. МПД апалутамида после однократного перорального введения составила 100 мг/кг у самцов и самок мышей.

Таблица 3‑2. Исследование токсичности при однократном введении.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Тест-система** | **Способ применения** | **Доза (мг/кг)** | **Значимые наблюдения** | **Приблизительная летальная доза (мг/кг)** |
| Самцы крыс  (Спраг-Доули) | Перорально | 0,a) 500, 1000, 2000 | Токсические изменения отсутствуют | > 2000 |
| Самки крыс  (Спраг-Доули) | Перорально | 0,a) 50, 100, 150, 250 | Токсические изменения отсутствуют | > 250 |
| Самцы и самки собак  (бигль) | Перорально | 0,a) 10, 20, 40 | 40: Рвота, водянистый стул  20: Белые десны и ушная раковина, холодные конечности  ≥ 10: Слюнотечение | >40 |
| Самцы и самки мышей  (CD-1) | Перорально | 0,a) 20, 50, 100, 500 | Гибель: 500  (3/12 самцов, 6/12 самок)  500: Тремор, судороги, гипотония, снижение активности | 500 |
| **Примечание:**  а) - вводили только основу | | | | |

### Токсичность при многократном введении

Токсичность апалутамида после многократного перорального введения была изучена в базовых токсикологических исследованиях с введением до 26 недель у самцов крыс и 39 недель у самцов собак.

Таблица 3‑3. Исследования токсичности при многократном введении у крыс.

| **Идентификационный номер исследования** | **Вид/пол/** | **Число/ группа** | **Доза** | **Путь введения** | **NOEL/NOAEL**  **(мг/кг/сут)** | **Значимые наблюдения** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 14-дневная токсичность  Арагон, VUM00002, не в соответствии с GLP | Крысы S-D (M) | 5 | 0 (основа),  0 (вода),  150, 300 или 600 мг/кг/сут | перорально (через желудочный зонд) | 150 | Смертность при дозах 300 и 600 мг/кг/сут,  Клинические признаки: слюнотечение, пилоэрекция, худоба, сгорбленная осанка, агрессивность, аномальное дыхание, изменение цвета кала/мочи и вокализация.  При дозе ≥ 150 мг/кг/сут масса тела снижалась.  гематологические показатели: снижение числа эритроцитов, гемоглобина и гематокрита, увеличение числа ретикулоцитов и тромбоцитов; увеличение числа лейкоцитов. Уменьшение размера и массы предстательной железы, семенных пузырьков и придатков семенников. |
| 28-дневное исследование токсичности при пероральном введении с 14-дневным периодом восстановления (Арагон, VUM00004, GLP) | Крысы S-D (M) | 10 | 0 (вода),  0 (основа),  50, 150 или 250 мг/кг/сут | перорально (через желудочный зонд) | 50 | Большинство животных, получавших дозу 250 мг/кг/сут, были найдены мертвыми на 3-й день. At ≥ 50 мг/кг/сут:  Уменьшение размера и массы добавочных половых желез, включая придатки семенников, предстательную железу и семенные пузырьки.  Гематологические показатели: при дозе 150 мг/кг/сут снижение числа эритроцитов, гемоглобина и гематокрита, увеличение числа ретикулоцитов и тромбоцитов; увеличение числа лейкоцитов.  Биохимические показатели: повышение уровня холестерина (до 3 раз), ГГТ, белка, альбумина, глобулина, азота мочевины, креатинина, кальция и фосфата. Гиперплазия интерстициальных клеток (Лейдига). |
| 13-недельное исследование токсичности при пероральном введении с 30-дневным периодом восстановления (Арагон, TX-509-1001, GLP | Крысы S-D (M) | 15 | (основа), 25, 50 или 100 мг/кг/сут | перорально (через желудочный зонд) | 100 | 5 случаев преждевременной случайной гибели,  Гематологические показатели: снижение массы эритроцитов (до 15 %), увеличение числа ретикулоцитов и распределения эритроцитов по объему, числа тромбоцитов, уровня фибриногена, числа лейкоцитов и лимфоцитов,  биохимические показатели: связанное с дозой повышение уровня холестерина (до 2,8 раза), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), общего белка, альбумина и глобулина, креатинина и ЩФ (< 2 раз).  Уменьшение размеров предстательной железы и семенных пузырьков, гиперплазия интерстициальных клеток (Лейдига). |
| 26-недельное исследование токсичности при пероральном введении (Янссен, TOX10838, GLP) | Крысы S-D (M) | 20 | 0 (основа),  25, 75 или 150 мг/кг/сут | перорально (через желудочный зонд) | 25 | Снижение прироста массы тела при дозах 75 и 150 мг/кг/сут (15,1 % и 15,0 % соответственно), гематологические показатели: снижение массы эритроцитов (до 20 %) при увеличении числа ретикулоцитов, тромбоцитов, уровня фибриногена, числа лейкоцитов и лимфоцитов. Биохимические показатели: повышение уровня холестерина (до 3,3 раза), креатинина, азота мочевины крови и ЩФ (< 2 раз).  При вскрытии наблюдалось зависимо от дозы уменьшение размера и/или массы придатков семенников, предстательной железы и семенных пузырьков. Гиперплазия интерстициальных клеток яичек (клетки Лейдига), которая прогрессировала до доброкачественных интерстициально-клеточных аденом (из клеток Лейдига). При дозе 150 мг/кг/сут масса тимуса увеличивалась. |
| 26-недельное исследование токсичности при пероральном введении с 2-месячным периодом восстановления (Янссен, TOX10897, GLP) | Крысы S-D (F) | 20 | 0 (основа),  25, 50, 100 или 150 мг/кг/сут | перорально (через желудочный зонд) | < 25 | 10 испытуемых животных погибли (1 контрольное, 3 - 25 мг/кг/сут, 1 - 50 мг/кг/сут, 1 - 100 мг/кг/сут и 4 - 150 мг/кг/сут).  Гематологические показатели: При дозах ≥ 25 мг/кг/сут наблюдалось снижение массы эритроцитов (до 20 %) и увеличение числа лейкоцитов и лимфоцитов. При дозах ≥ 100 мг/кг/сут дополнительные гематологические изменения включали увеличение показателей MCV, MCH, RDW и увеличение числа моноцитов. Уровень фибриногена был повышен.  Биохимические показатели: зависимое от дозы повышение уровня холестерина (до 2,85 раза), общего белка, альбумина и глобулина.  макропатологические изменения наблюдались в яичниках (образования и бледные очаги при дозах ≥ 100 мг/кг/сут), молочной железе (утолщение или образование узелков), надпочечниках и гипофизе (увеличение обоих).  гистопатологические изменения: опухоли яичников (гранулезно-клеточного и/или текаклеточного происхождения) наблюдались при всех дозах: 1 злокачественная гранулезоклеточная опухоль при дозе 25 мг/кг/сут, 1 доброкачественная текома при дозе 50 мг/кг/сут, 11 теком (доброкачественных или злокачественных) и/или доброкачественная гранулезоклеточная опухоль при дозе 100 мг/кг/сут и 9 опухолей (доброкачественных или злокачественных) при дозе 150 мг/кг/сут. Кроме того, во многих яичниках была отмечена гиперплазия интерстициальных клеток и отсутствие желтых тел. Другие неопухолевые проявления при всех дозах включали гипертрофию стенки матки; дилатацию (и галактоцеле), гипертрофию и вакуолизацию молочной железы; гипертрофию коры надпочечников; гиперплазию гипофиза; и гепатоцеллюлярную гипертрофию печени. Кроме того, было усилено кроветворение. |
| **Примечание:**  GLP – надлежащая лабораторная практика  MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроците  MCV – средний объем эритроцита  RDW – ширина распределения эритроцитов  ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза  ЛПВП – липопротеиды высокой плотности  ЛПНП – липопротеиды низкой плотности  ЩФ – щелочная фосфатаза | | | | | | |

Таблица 3‑4. Исследования токсичности при многократном введении у собак.

| **Идентификационный номер исследования** | **Вид/пол** | **Число/ группа** | **Доза** | **Путь введения** | **NOEL/NOAEL**  **(мг/кг/сут)** | **Значимые наблюдения** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 28-дневное исследование токсичности при пероральном введении с 28-дневным периодом восстановления (Арагон, VUM00005, GLP) | самцы собак | 5 | 0 (основа), 5, 10 или 25 мг/кг/сут | перорально (в форме капсул) | 10 | Трое животных в группе 25 мг/кг/сут были подвергнуты эвтаназии на 9-й день из-за развития судорог. Клинические признаки: перемежающийся тремор и снижение активности. При дозе 25 мг/кг/сут наблюдались судороги. Повышение уровня холестерина наблюдалось при дозах 5 и 10 мг/кг/сут. Результаты вскрытия: уменьшение размера или массы предстательной железы, придатков семенников и/или семенников.  Гипо/асперматогенез в семенниках при дозе 10 мг/кг/сут. |
| 13-недельное исследование токсичности при пероральном введении с 60-дневным восстановительным периодом (Арагон, TX-509-1002, GLP) | самцы собак | 5 | 2,5, 5 или 10 мг/кг/сут | перорально (в форме капсул) | 5 | Летальных исходов зарегистрировано не было, равно как и клинических признаков, связанных с исследуемым препаратом. Снижение массы тела на 31 % при дозе 10 мг/кг/сут. При дозах ≥ 2,5 мг/кг/сут повышался уровень холестерина (до 1,4 раза) и ЛПВП. Снижение массы органов было отмечено в предстательной железе и придатках семенников при дозах ≥ 2,5 мг/кг/сут и в семенниках при дозе 10 мг/кг/сут.  Результаты микроскопического исследования предстательной железы (атрофия), придатков семенников (атрофия и гипоспермия) и семенников (дегенерация семенных канальцев и гипоспермия) при дозах ≥ 2,5 мг/кг/сут. |
| 39-недельное исследование токсичности при пероральном введении (Янссен, TOX10839, GLP) | самцы собак | 4 | 2,5, 5 или 10 мг/кг/сут | перорально (в форме капсул) | < 2,5 | Летальные исходы отсутствовали, равно как и клинические признаки, связанные с исследуемым препаратом. Средняя масса тела также была снижена (0,92х, 0,88х и 0,88х при дозах 2,5, 5 и 10 мг/кг/сут). Биохимические показатели: повышение уровня холестерина (до 1,7 раза) при ≥ 2,5 мг/кг/сут и ЩФ (до 3,5 раз) при ≥ 5 мг/кг/сут.  Снижение массы предстательной железы, придатков семенников и почек при ≥ 2,5 мг/кг/сут.  Микроскопические изменения предстательной железы (атрофия), придатков семенников (атрофия) и семенников (дегенерация/атрофия семенных канальцев и снижение сперматогенеза и гипертрофия интерстициальных клеток (Лейдига)) при дозе ≥ 2,5 мг/кг/сут. Гиперплазия желчных протоков/овальных клеток наблюдалась при всех уровнях доз. |
| 13-недельное исследование токсичности при пероральном введении с 1-месячным периодом восстановления (Янссен, TOX10895, GLP) | Самки собак | 4 | 2,5, 5 или 10 мг/кг/сут | перорально (в форме капсул) | 10 | Летальных исходов не было, равно как и клинических признаков или влияния на массу тела, потребление пищи, ЭКГ, гематологические показатели, свертываемость крови или показатели анализа мочи.  Биохимические показатели: повышение уровня холестерина (до 1,2 раза) при ≥ 2,5 мг/кг/сут и ЩФ при 10 мг/кг/сут (до 2,5 раз).  Уменьшение массы яичников и матки. |
| **Примечание:**  GLP – надлежащая лабораторная практика  ЛПВП – липопротеиды высокой плотности  ЩФ – щелочная фосфатаза  ЭКГ - электрокардиограмма | | | | | | |

Выбор видов и продолжительность исследований соответствуют предлагаемому показанию. Периоды восстановления были включены в 13-недельное исследование на самцах крыс (30 дней), 13-недельное исследование на самцах собак (2 месяца) и 26-недельное исследование на самках крыс (2 месяца) и рекомендованы, но отсутствуют в базовых исследованиях токсичности, а именно 26-недельном исследовании на самцах крыс и 39-недельном исследовании на самках собак. В пользу добавления периодов восстановления в базовые исследования токсичности свидетельствуют такие эффекты, как гиперплазия желчных протоков/овальных клеток у собак в более длительных исследованиях, а также тем, что неметастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы может включать рак предстательной железы на ранних стадиях и популяции пациентов, не подпадающие под критерии ICH S9. Однако, учитывая, что сообщалось о частичном или полном исчезновении наблюдений, связанных с апалутамидом, в 13-недельных исследованиях на самцах крыс и собаках, а также принцип 3R (замещение, сокращение и усовершенствование), дополнительных исследований для оценки обратимости наблюдений в более длительных исследованиях токсичности не требуется. Кроме того, заявителю следует провести долгосрочные исследования канцерогенности, которые могут быть полезны для оценки клинической значимости гиперплазии, наблюдаемой у собак.

В исследованиях при многократном введении смертность, обусловленная исследуемым препаратом, наблюдалась после многократного введения доз ≥ 250 мг/кг/сут у крыс, ≥ 25 мг/кг/сут у самцов собак и 20 мг/кг/сут у самок собак. При уровнях МПД после многократного введения крысам и собакам, при которых не наблюдалось смертности, обусловленной исследуемым препаратом, соотношение экспозиции у животных и человека, основанное на AUC, составляло 5,7 и 3,0 соответственно.

Сообщалось о более низком приросте массы тела и потребления пищи самцами крыс и собак при большинстве уровней доз и самками собак при дозах выше МПД. У самок крыс наблюдался более высокий прирост массы тела. Снижение массы тела и аппетита также наблюдались у людей после лечения апалутамидом.

Апалутамид воздействовал на мужскую репродуктивную систему (атрофия вторичных половых желез; дегенерация семенных канальцев и гиперплазия/гипертрофия интерстициальных клеток Лейдига), молочные железы (изменение мужской молочной железы на женскую тубулоальвеолярную морфологию), гипофиз (увеличение массы и гипертрофия дистальной части), надпочечники (увеличение массы и гипертрофия коры) и тимус (увеличение массы) при дозах ≥ 25 мг/кг/сут у крыс и/или ≥ 2,5 мг/кг/сут у собак. Уровни экспозиции апалутамида в плазме крови при этих дозах были немного ниже (у самцов собак) или примерно равны (у самцов крыс) экспозиции апалутамида у пациентов с КРРПЖ. Эти изменения были частично или полностью обратимыми. В ходе 26-недельного токсикологического исследования с многократным введением на самцах крысах изменения в семенниках крыс прогрессировали до доброкачественных интерстициальных аденом (из клеток Лейдига).

Уровень холестерина в сыворотке крови повышался в зависимости от дозы в исследованиях у крыс (до 3 раз) и в меньшей степени у собак (до 1,7 раза). Сообщалось о повышении уровня холестерина при применении других антиандрогенных препаратов, например, энзалутамида.

В исследованиях на крысах неизменно наблюдалось увеличение числа лейкоцитов, особенно лимфоцитов, и уменьшение массы эритроцитов. В более длительных исследованиях (≥ 3 месяцев) уровень фибриногена у крыс при дозах ≥ 25 мг/кг был повышен. В исследованиях на крысах наблюдалось повышение сывороточного уровня общего белка, альбумина, глобулина, азота мочевины, креатинина, триглицеридов, ЛПВП, ЛПНП и глюкозы при дозах ≥ 25 мг/кг. Другие изменения гематологических показателей (например, увеличение или уменьшение АЧТВ и ПВ у самцов или самок крыс соответственно) и параметров сыворотки крови (например, повышение уровня ГГТ, кальция, фосфата и АЛТ) не наблюдались стабильно на протяжении всех исследований и в основном отмечались при высоких дозах (150 мг/кг) в более коротких исследованиях с многократным введением (≤ 28 дней).

Другим органом-мишенью токсичности после длительного применения апалутамида является печень, о чем свидетельствует дозозависимое увеличение массы печени и/или обратимая гепатоцеллюлярная гипертрофия у крыс и гиперплазия желчных протоков/овальных клеток у самцов собак, наблюдаемая после 39 недель введения препарата. Восстановление после гиперплазии желчных протоков/овальных клеток у самцов собак не оценивалось. Было показано, что повышение уровня ЩФ у крыс и собак было полностью обратимым. Повышение уровня ЩФ и АЛТ также наблюдалось при применении других антиандрогенных препаратов.

Изменения щитовидной железы (увеличение массы органа, фолликулярная гипертрофия или фолликулярная гиперплазия или и то, и другое) наблюдались в ходе 28-дневного исследования у самцов крыс и 26-недельного исследования у самок крыс.

Другие наблюдения в некоторых исследованиях с многократным введением на крысах и собаках (уменьшение массы слюнных желез в 28-дневном исследовании у самцов крыс; увеличение массы сердца и почек в 26-недельном исследовании у самок крыс; и снижение массы почек в 39-недельном исследовании у самцов собак) часто не подтверждались в более длительных токсикологических исследованиях при аналогичных уровнях доз и/или не сопровождались гистопатологическими изменениями.

Профиль токсичности апалутамида в целом был одинаковым во всех исследованиях с большим количеством органов-мишеней у крыс по сравнению с собаками.

### Генотоксичность

Апалутамид и его основной метаболит JNJ-56142060 (M3) были изучены в трех стандартных анализах на генотоксичность: тест Эймса *in vitro*, тест на хромосомные аберрации *in vitro* в лимфоцитах периферической крови человека и микроядерный анализ *in vivo* у крыс. Результаты всех этих исследований были отрицательными.

Апалутамид и метаболит JNJ-56142060 (M3) не вызывали мутаций в анализе обратных бактериальных мутаций (тест Эймса) и не были генотоксичными ни в тесте на хромосомные аберрации *in vitro*, ни в микроядерном анализе у крыс *in vivo*. Апалутамид не обладал генотоксическим потенциалом в эксперименте *in vivo* на крысах с гель-электрофорезом одиночных клеток. Неактивный метаболит JNJ-56142021 (M4) не вызывал мутаций в тесте Эймса и был слабо положительным в тесте на хромосомные аберрации *in vitro*. Поскольку апалутамид дал отрицательный результат в двух исследованиях *in vivo* (микроядерный анализ у крыс и гель-электрофорез одиночных клеток у крыс) при достаточной экспозиции JNJ-56142021 (M4) в плазме крови и печени, JNJ-56142021 (M4) считается негенотоксичным *in vivo*.

### Канцерогенность

В ходе двухлетнего исследования канцерогенности на крысах-самцах апалутамид вводили перорально через зонд в дозах 5, 15 и 50 мг/кг/день. Апалутамид повышал частоту интерстициально-клеточной аденомы Лейдига в яичках при дозах > 5 мг/кг/день (0,2 раза превышает воздействие на человека, исходя из AUC).

Считается, что изменения в яичках связаны с фармакологической активностью апалутамида. Крысы считаются более чувствительными, чем люди, к развитию интерстициально-клеточных опухолей в семенниках. Пероральное введение апалутамида самцам трансгенных мышей rasH2 в течение 6 месяцев не приводило к увеличению частоты новообразований в дозах до 30 мг/кг/день. [2]

### Репродуктивная и онтогенетическая токсичность

#### Влияние на фертильность и ранняя эмбриональная токсичность

Было проведено исследование фертильности на самцах крыс. В нем было показано снижение концентрации и подвижности сперматозоидов в придатках семенников, а также частоты спаривания наряду со снижением массы вторичных половых желез и придатков семенников при дозах ≥ 25 мг/кг/сут (в 0,85 раза выше экспозиции у человека, исходя из AUC), а также более низкий коэффициент фертильности и сниженный потенциал для получения жизнеспособного потомства при дозе 150 мг/кг/сут (в 5,7 раза выше экспозиции у человека, исходя из AUC). Таким образом, согласно результатам исследований, на животных, влияние на мужскую фертильность исключать нельзя. Воздействие на фертильность самцов крыс было обратимым спустя 8 недель после последнего введения апалутамида.

#### Эмбрио-фетальная токсичность

В предварительном исследовании эмбриофетальной токсичности на крысах апалутамид вызывал токсичность для развития потомства при пероральном введении в дозах 25, 50 или 100 мг/кг/день в течение всего периода органогенеза (6-20 дни беременности). Эти дозы приводили к системному воздействию примерно в 2, 4 и 6 раз, соответственно, на основе AUC, к воздействию на человека при дозе 240 мг/день.

Результаты включали небеременных самок при дозе 100 мг/кг/день и эмбриофетальную летальность (резорбцию) при дозах ≥50 мг/кг/день, уменьшение аногенитального расстояния плода и деформацию гипофиза (более округлую форму) при дозе ≥25 мг/кг/день. день. Скелетные изменения (неокостеневшие фаланги, сверхкомплектные короткие грудопоясничные ребра и/или аномалии подъязычной кости) также отмечались при дозах ≥25 мг/кг/день, что не оказывало влияния на средний вес плода. [3].

### Токсикокинетика

Соотношения экспозиции апалутамида и метаболита JNJ-56142060 (М3) у животных и человека (Cmax и AUC) были рассчитаны на основе экспозиции у животных при NOAEL и МПД в 26-недельном токсикологическом исследовании на самцах крыс и 39-недельном токсикологическом исследовании на самцах собак относительно эталонной экспозиции у человека в исследовании с акцентом на QT/QTc Ib фазы.

Таблица 3‑5. Экспозиция апалутамида и JNJ-56142060 (М3) у самцов животных (26-недельное исследование на крысах и 39-недельное на собаках) при NOAEL и МПД, релевантная для человека.

| **Вид** | **Доза (мг/кг)** | **Cmax (мкг/мл)** | **AUC (мкг•ч/мл)** | **Соотношение экспозиции у животных и человека** | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Cmax** | **AUC** |
| NOAEL для крыс (26 недель) | 25 | 7,20 | 135 | 1,2 | 1,4 |
| МПД для крыс (26 недель) | 150 | 27,7 | 508 | 4,7 | 5,1 |
| NOAEL для собак (39 недель) | < 2,5 | < 3,82 | < 86,6 | < 0,6 | < 0,9 |
| МПД для собак (39 недель) | 10 | 18,7 | 427 | 3,1 | 4,3 |
| Человек  JNJ-56142060 (M3) | 240 мг | 5,95 | 100 | - | - |
| NOAEL для крыс (26 недель) | 25 | 0,228 | 4,58 | < 0,1 | < 0,1 |
| МПД для крыс (26 недель) | 150 | 1,4 | 27,7 | 0,2 | 0,2 |
| NOAEL для собак (39 недель) | < 2,5 | 2,99 | 69,7 | 0,5 | 0,6 |
| МПД для собак (39 недель) | 10 | 8,32 | 189 | 1,4 | 1,5 |
| Человек | 240 мг | 5,85 | 124 | - | - |

### Прочие исследования

#### Фототоксичность

Апалутамид и М3 не продемонстрировали фототоксичности в анализе поглощения нейтрального красного цвета *in vitro*.

#### Иммунотоксичность

Специализированные исследования иммунотоксичности не проводились.

#### Токсичность метаболитов

В соответствии со спецификациями на лекарственный препарат и фармацевтическую субстанцию примеси JNJ-56142047 и JNJ-64464920 подлежат квалификации. JNJ-56142047 считается токсикологически квалифицированным веществом, поскольку является метаболитом M2 апалутамида, а JNJ-64464920 токсикологически пригоден для исследования с многократным введением на крысах в концентрации, в 4 раза превышающей максимальную концентрацию у человека. Генотоксический потенциал JNJ-64464920 был оценен с помощью двух методов (Q)SАР, DEREK и Leadscope, и структурных признаков токсичности обнаружено не было. Таким образом, JNJ-64464920 считается не генотоксичным, и дополнительных исследований не требуется.

#### Токсичность примесей

В соответствии со спецификациями на лекарственный препарат и фармацевтическую субстанцию примеси JNJ-56142047 и JNJ-64464920 подлежат квалификации. JNJ-56142047 считается токсикологически квалифицированным веществом, поскольку является метаболитом M2 апалутамида, а JNJ-64464920 токсикологически пригоден для исследования с многократным введением на крысах в концентрации, в 4 раза превышающей максимальную концентрацию у человека. Генотоксический потенциал JNJ-64464920 был оценен с помощью двух методов (Q)SАР, DEREK и Leadscope, и структурных признаков токсичности обнаружено не было. Таким образом, JNJ-64464920 считается не генотоксичным, и дополнительных исследований не требуется. [4]

## Список литературы

1. Rothman RB, Baumann MH, Savage JE, Rauser L, McBride A, Hufeisen SJ, Roth BL. Evidence for possible involvement of 5-HT(2B) receptors in the cardiac valvulopathy associated with fenfluramine and other serotonergic medications. Circulation. 2000 Dec 5;102(23):2836-41. doi: 10.1161/01.cir.102.23.2836. PMID: 11104741.
2. FDA. ERLEADA® (apalutamide) tablets, for oral use Initial U.S. Approval – 2018. Доступно на: <https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/210951s007lbl.pdf>
3. SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS. Erleada 60 mg film-coated tablets. Доступно на: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20221209157634/anx\_157634\_en.pdf
4. EMA. CHMP assessment report: Erleada, 15 November 2018. Доступно на: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/erleada-epar-public-assessment-report\_en.pdf

# ДЕЙСТВИЕ У ЧЕЛОВЕКА

## Введение и резюме

Клинических исследований препарата DT-APL, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 60 мг (АО «Р-Фарм», Россия) не проводилось. Так как препарат DT-APL, разработанный партнером АО «Р-Фарм» BDR Pharmaceuticals International Pvt Ltd, Индия представляет собой воспроизведенный препарат апалутамида, ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата Эрлеада, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 60 мг (ООО «Джонсон & Джонсон», Россия), которому DT-APL полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего вещества и основных вспомогательных веществ, а также по лекарственной форме и дозировке. В связи с этим ниже приводятся данные клинических исследований оригинального препарата апалутамида.

Эффективность и безопасность апалутамида были установлены в крупных ориентировочных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследованиях SPARTAN (NCT01946204) и TITAN (NCT02489318) на пациентах с метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы (мГРЧПЖ) и неметастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы. Они подтвердили, что добавление апалутамида к АДТ продлевает выживаемость без метастазов и общую выживаемость, поддерживает качество жизни, связанное со здоровьем, а профиль безопасности существенно не отличается от группы плацебо.

Безопасность и переносимость апалутамида были установлены в дозах до 480 мг в сутки, что обеспечивает дополнительный предел безопасности для дозы 240 мг один раз в сутки. Выбор дозы 240 мг (4 таблетки по 60 мг) с возможным снижением с учетом безопасности и переносимости был должным образом обоснован для пациентов с НМ-КРРПЖ с учетом оценки влияния экспозиции апалутамида на биомаркеры, данные о безопасности и эффективности. Тактика снижения дозы была надлежащим образом разъяснена заявителем.

Всасывание апалутамида после приема внутрь происходит быстро, Cmax составляет 3-5 часов после приема в форме таблеток. Среднее значение V/F в исследовании с однократным применением у здоровых мужчин варьировало от 250 до 296 л. Согласно анализу популяционной ФК, Vss составлял 276 л у пациентов с КРРПЖ после многократного приема внутрь. Данные *in vitro* показали активное связывание с белками как апалутамида (96 %), так и основного метаболита плазмы крови (N-десметиловый метаболит 95 %). В исследовании баланса масс после однократного применения апалутамида параллельно с исходным препаратом были идентифицированы два основных метаболита плазмы крови: N-десметиловый метаболит и неактивный метаболит карбоновой кислоты. Исследования *in vitro* показали, что апалутамид метаболизируется главным образом при участии цитохрома Р450 (CYP) 2C8 и CYP3A4 с образованием N-десметилапалутамида. N-десметилапалутамид затем метаболизируется карбоксилэстеразой до неактивного метаболита карбоновой кислоты JNJ-56142021. Апалутамид в основном выводится печенью, а почечная экскреция неизмененного препарата низкая (1,2 % от дозы). Клиренс апалутамида после приема внутрь составлял 1,31 л/ч после однократного применения, увеличиваясь до 2,04 л/ч в равновесном состоянии в результате аутоиндукции. Средний конечный период полувыведения у пациентов в равновесном состоянии составляет 3 дня. При ежедневном приеме кумуляция апалутамида считается примерно 5-кратной. Метаболиты апалутамида выводятся в основном с мочой.

В регистрационных исследованиях апалутамида приняло участие в общей сложности 2259 пациентов. В исследовании TITAN пациенты с метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы (мГРЧПЖ) как крупного, так и небольшого объема получали апалутамид в дозе 240 мг один раз в сутки, либо плацебо один раз в сутки. Основными критериями эффективности были общая выживаемость (ОВ) и выживаемость без прогрессирования при рентгенологическом исследовании (рВБП). Статистически значимое увеличение показателей ОВ и рВБП было показано у пациентов, рандомизированных в группу препарата Эрлеада, по сравнению с пациентами, рандомизированными для получения плацебо, в ходе первичного анализа. Последовательное увеличение рВБП и ОВ наблюдалось во всех подгруппах пациентов. В исследовании SPARTAN пациенты с неметастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (нмКРРПЖ) как крупного, так и небольшого объема получали апалутамид в дозе 240 мг один раз в сутки в комбинации с андрогенной депривационной терапией (АДТ) (медикаментозная кастрация или предшествующая хирургическая кастрация), либо плацебо с АДТ в многоцентровом двойном слепом клиническом исследовании (исследование ARN-509-003). Выживаемость без метастазов (ВБМ) была первичной конечной точкой, определяемой как время от рандомизации до появления первых признаков подтвержденного BICR отдаленного метастазирования в кости или мягкие ткани, или наступления смерти по любой причине, в зависимости от того, что произошло раньше. Лечение препаратом Эрлеада значительно улучшило показатели ВБМ. Препарат Эрлеада снижал относительный риск отдаленных метастазов или смерти на 70 % по сравнению с плацебо. Медиана ВБМ для препарата Эрлеада составила 41 месяц, для плацебо **–** 16 месяцев. Последовательное увеличение ВБМ при применении препарата Эрлеада наблюдалось во всех ранее определенных подгруппах, включая возраст, расу, регион мира, узловой статус, количество предшествующих линий гормональной терапии, исходный уровень ПСА, время удвоения ПСА, исходный статус по шкале ECOG и использование препаратов, направленных на сохранение кости. Принимая во внимание все данные, пациенты, получавшие препарат Эрлеада и АДТ, имели значительное улучшение по сравнению с теми, кто получал только АДТ, согласно вторичным конечным точкам времени до метастазирования, выживаемости без прогрессирования (ВБП), времени до прогрессирования симптомов, общей выживаемости (ОВ), времени до начала цитотоксической химиотерапии. Лечение препаратом Эрлеада снижало риск прогрессирования симптомов на 43 % по сравнению с плацебо. Лечение препаратом Эрлеада значительно снижало риск смерти на 22 % по сравнению с плацебо, значительно снижало риск начала цитотоксической химиотерапии на 37 % по сравнению с плацебо. ВБП-2, определяемая как время до наступления смерти или прогрессирования заболевания по данным ПСА, рентгенографического или симптоматического прогрессирования во время или после первой последующей терапии, была более длительной у пациентов, получавших препарат Эрлеада, по сравнению с теми, кто получал плацебо. Результаты продемонстрировали снижение риска ВБП-2 на 44 % при терапии препаратом Эрлеада по сравнению с плацебо. Добавление препарата Эрлеада к АДТ не оказывало отрицательного влияния на общее качество жизни, связанное со здоровьем, и небольшая, но клинически незначимая разница в изменении по сравнению с исходным уровнем в пользу препарата Эрлеада наблюдалась при функциональной оценке терапии рака предстательной железы (FACT-P) и подшкал.

Наиболее распространенными НР при приеме апалутамида являются утомляемость (26%), кожная сыпь (26 % любой степени и 6% 3 или 4 степени), гипертензия (22%), приливы (18%), артралгия (17%), диарея (16%), падения (13%) и снижением массы тела (13%). Другими важными нежелательными реакциями являются переломы (11%) и гипотиреоз (8%). [1] В ходе постмаркетингового наблюдения часто наблюдаемыми НЯ у пациентов, получавших апалутамид, были сыпь, утомляемость, диарея, приливы жара, падение, снижение массы тела, артериальная гипертензия. Наиболее значимым системно-органным классом (СОК) были «нарушения кожи и подкожной клетчатки», которые в основном состояли из дерматологических нежелательных явлений. Дополнительные НЯ, наблюдаемые при значительном сигнале, включают лихеноидный кератоз, увеличение количества эозинофилов, бактериальную пневмонию, туберкулез легких, гидронефроз. [2]

## Фармакокинетика у человека

Программа исследований клинической фармакологии при однократном применении была проведена с участием здоровых добровольцев мужского пола, в то время как исследования с многократным применением были проведены с участием пациентов с раком предстательной железы.

В равновесном состоянии средние значения Cmax и AUC апалутамида (CV%) составляли 6 мкг/мл (28 %) и 100 мкг•ч/мл (32 %) соответственно.

Активность одного из двух основных метаболитов плазмы крови, N-десметилапалутамида (JNJ-56142060), примерно на треть выше активности апалутамида (исходное соединение), и он имеет более высокую AUC в плазме крови (соотношение AUC метаболита/исходного препарата для N-десметилапалутамида после многократного применения составило около 1,3 (21 %)) и более низкое связывание с белками по сравнению с апалутамидом (96 % по сравнению с 95 %), и, таким образом, ожидается, что он будет вносить существенный вклад в терапевтический эффект (примерно 28-32 % от клинической активности апалутамида).

### Всасывание

Всасывание апалутамида после приема внутрь происходит быстро, Cmax составляет 3-5 часов после приема в форме таблеток. Всасывание апалутамида считается высоким на основании исследования биодоступности 006 при приеме внутрь (после нормализации по дозе до 240 мг, Fabs=1,1 и варьировало от 1,08 до 1,13 у разных участников).

Проницаемость MDV3100 *in vitro* считается высокой (соотношение Papp A-B составляет 42,3×10-6 см/с), и в исследовании баланса масс 64,6 % дозы выводилось с мочой и 22,8 % дозы в виде метаболитов с калом, что указывает на высокую степень всасывания. В сочетании с низкой растворимостью в воде (0,001 г/100 мл или 2,5 мг/250 мл) апалутамид можно отнести к веществу BCS класса II.

Исследования переносчиков лекарственных средств показали, что апалутамид и N-десметилапалутамид являются субстратами P-gp, но не BCRP, OATP1B1 или OATP1B3.

**Биоэквивалентность**

В ходе клинической разработки апалутамида использовались две разные лекарственные формы (мягкие желатиновые капсулы и таблетки). Апалутамид выпускается в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой. В ранних исследованиях клинической фармакологии и клинических исследованиях использовались мягкие желатиновые капсулы, заполненные жидкостью, содержащие неводный раствор апалутамида на липидной основе.

Окончательная выбранная форма таблеток обладала сопоставимой биодоступностью по сравнению с капсулами, исходя из AUC∞, но приводила к несколько более низкой Cmax после однократного применения (N=15), при этом GMR (90 % ДИ) составило 107,20 % (94,46-121,67 %) и 90,10 % (79,15-102,56 %) соответственно (исследование 1011).

После многократного применения у пациентов с мКРРПЖ (n=4) GMR таблеток и капсул составило 92,05 % для Cmax (90 % ДИ: 66,66-127,12 %) и 94,30 % для AUC0-24 (90 % ДИ: 82,19-108,20 %) (подисследование 1010). Значение GMR для Cmax соответствовало значению, полученному в результате имитационного анализа биоэквивалентности.

**Исследования влияния пищи**

Было проведено два подисследования для изучения влияния приема пищи; одно с применением капсул (1001), второе **–** таблеток (1011). Поскольку для продажи предназначена только форма таблеток, основное внимание уделяется подисследованию 1011.

Подисследование влияния приема пищи в рамках исследования 1011 имеет дизайн параллельных групп с явно схожими демографическими и исходными характеристиками между группами. Учитывая длительный период полувыведения апалутамида, дизайн с параллельными группами считается приемлемым. Это исследование влияния приема пищи с участием здоровых добровольцев в состоянии натощак и после приема пищи высоким содержанием жира показало, что Cmax снижалась на 16 % (83,95; 90 % ДИ: 74,90; 94,11), в то время как AUC оставалась неизменной (94,08; 90 % ДИ: 83,75; 105,70). Медиана tmax достигалась с задержкой примерно на 2 часа после приема пищи (от 3 до 5 часов). Снижение Cmax считалось клинически незначимым. Кроме того, в базовом исследовании апалутамид применяли независимо от приема пищи.

Таблица 4‑1. Влияние приема пищи на сравнительную биодоступность апалутамида (исследование 1011).

| **Параметр (ед. изм.)** | **Группа леченияa** | **N** | **Среднее геометрическое** | **GMR Исследуемый препарат/ Препарат сравнения (%)** | **90 % ДИ (%)** | **Общий CV (%)** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Сmax (мк•мл) | B  Е | 15  15 | 2,40  2,01 | 83,95 | (74,90; 94,11) | 18,5 % |
| AUClast (мкг•ч/мл) | B  Е | 15  15 | 213,52  206,53 | 96,73 | (85,76; 109,10) | 19,6 % |
| AUC∞ (мкг•ч/мл) | B  Е | 15  14 | 222,98  209,78 | 94,08 | (83,75; 105,70) | 18,5 % |
| **Примечание:**  a В: дозу 240 мг вводят в виде таблеток SDP 4×60 мг (ГПМЦ-В соотношении 1:3) натощак  Е: дозу 240 мг вводят в виде таблеток SDP 4×60 мг (ГПМЦ-В соотношении 1:3) после приема пищи  Терапию В использовали в качестве эталонной. | | | | | | |

### Распределение

Среднее значение V/F в исследовании с однократным применением у здоровых мужчин варьировало от 250 до 296 л. Согласно анализу популяционной ФК, Vss составлял 276 л у пациентов с КРРПЖ после многократного приема внутрь. В целом объем распределения апалутамида был больше, чем общее содержание жидкости в организме, что свидетельствует об обширном внесосудистом распределении.

Данные *in vitro* показали активное связывание с белками как апалутамида (96 %), так и основного метаболита плазмы крови (N-десметиловый метаболит 95 %). Основное связывание происходит с сывороточным альбумином без зависимости от концентрации. Это необходимо учитывать при оценке влияния лекарственных взаимодействий или нарушения функции органов на активную молекулу (апалутамид+ N-десметиловый метаболит).

Среднее соотношение общей радиоактивности 14С в крови и плазме колебалось от 0,91 до 0,98, что указывает на равное распределение общей радиоактивности 14С между плазмой и эритроцитами (исследование 006).

### Метаболизм

В исследовании баланса масс после однократного применения апалутамида параллельно с исходным препаратом (45 % от общей AUC радиоактивности) были идентифицированы два основных метаболита плазмы крови: N-десметиловый метаболит (44 % от общей AUC) и неактивный метаболит карбоновой кислоты (3 % от общей AUC). Поскольку апалутамид и два метаболита вместе составляли более 90 % от общей AUC радиоактивности, и неидентифицированных метаболитов обнаружено не было, наличие других количественно или фармакологически/токсикологически важных метаболитов плазмы маловероятно.

Исследования *in vitro* показали, что апалутамид метаболизируется главным образом при участии цитохрома Р450 (CYP) 2C8 и CYP3A4 с образованием N-десметилапалутамида. N-десметилапалутамид затем метаболизируется карбоксилэстеразой до неактивного метаболита карбоновой кислоты JNJ-56142021. Важность CYP2C8 и в меньшей степени CYP3A4 была подтверждена *in vivo* в исследованиях взаимодействия с ингибитором CYP2C8 гемфиброзилом (увеличение AUC апалутамида на 68 %, снижение AUC N-десметилапалутамида на 15,2 % и увеличение AUC неактивного метаболита карбоновой кислоты на 102 %) и ингибитором CYP3A4 итраконазолом (увеличение AUC на 1 %, увеличение AUC N-десметилапалутамида на 12 % и увеличение AUC неактивного метаболита карбоновой кислоты на 44 %). Основываясь на модели PBPK, роль CYP2C8, по-видимому, со временем уменьшается с 58 % при однократном применении до 40 % в равновесном состоянии, тогда как роль CYP3A4, по-видимому, возрастает с 13 % при однократном применении до 37 % в равновесном состоянии. Однако эту модель PBPK можно рассматривать только как поисковую. Таким образом, из этой модели не следует делать однозначных выводов, а результаты следует интерпретировать с осторожностью. В целом метаболизм апалутамида и его активного метаболита, N-десметилапалутамида охарактеризован в достаточной степени.

Рисунок 4‑1. Предполагаемые пути метаболизма апалутамида *in vivo* у человека.

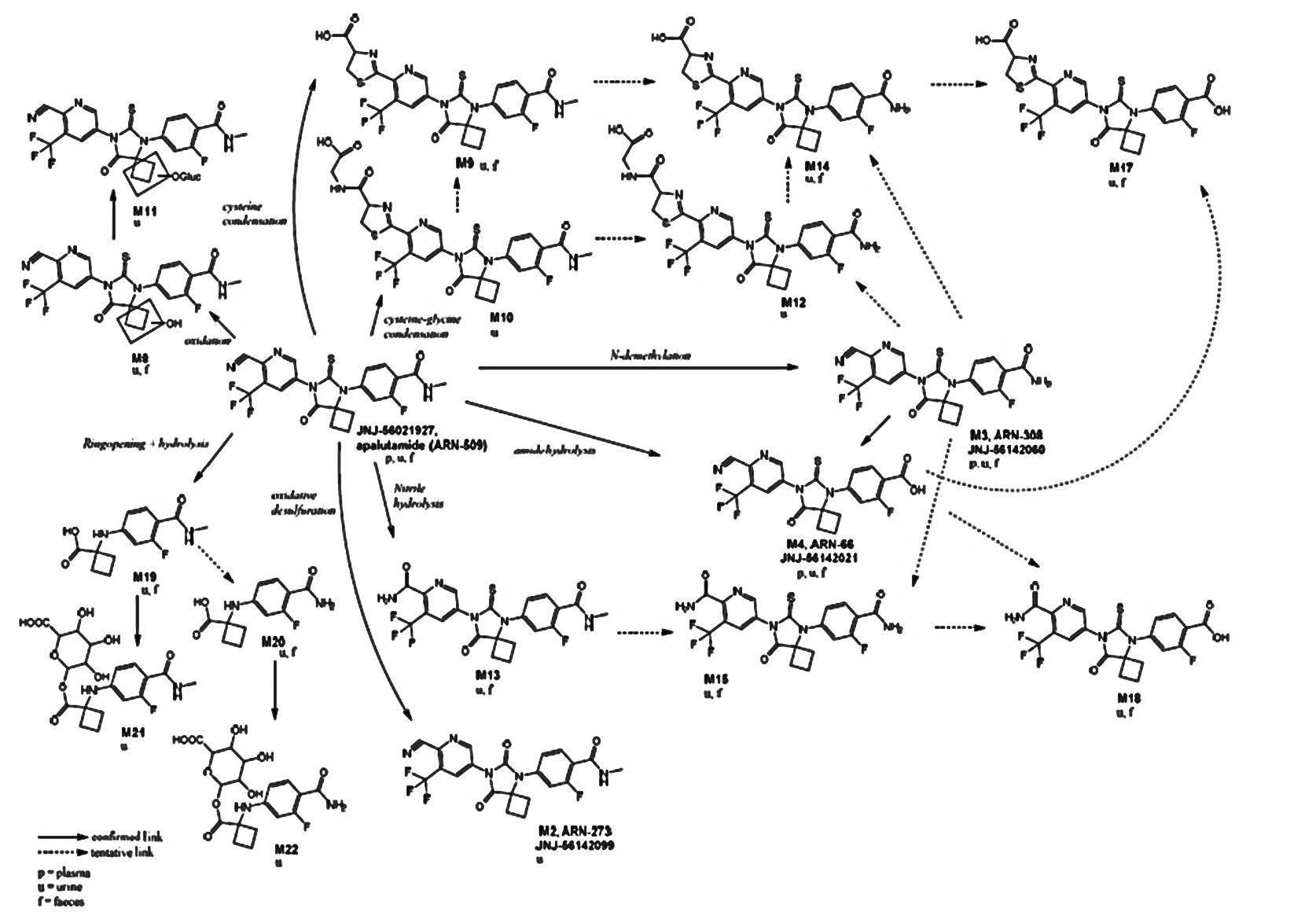
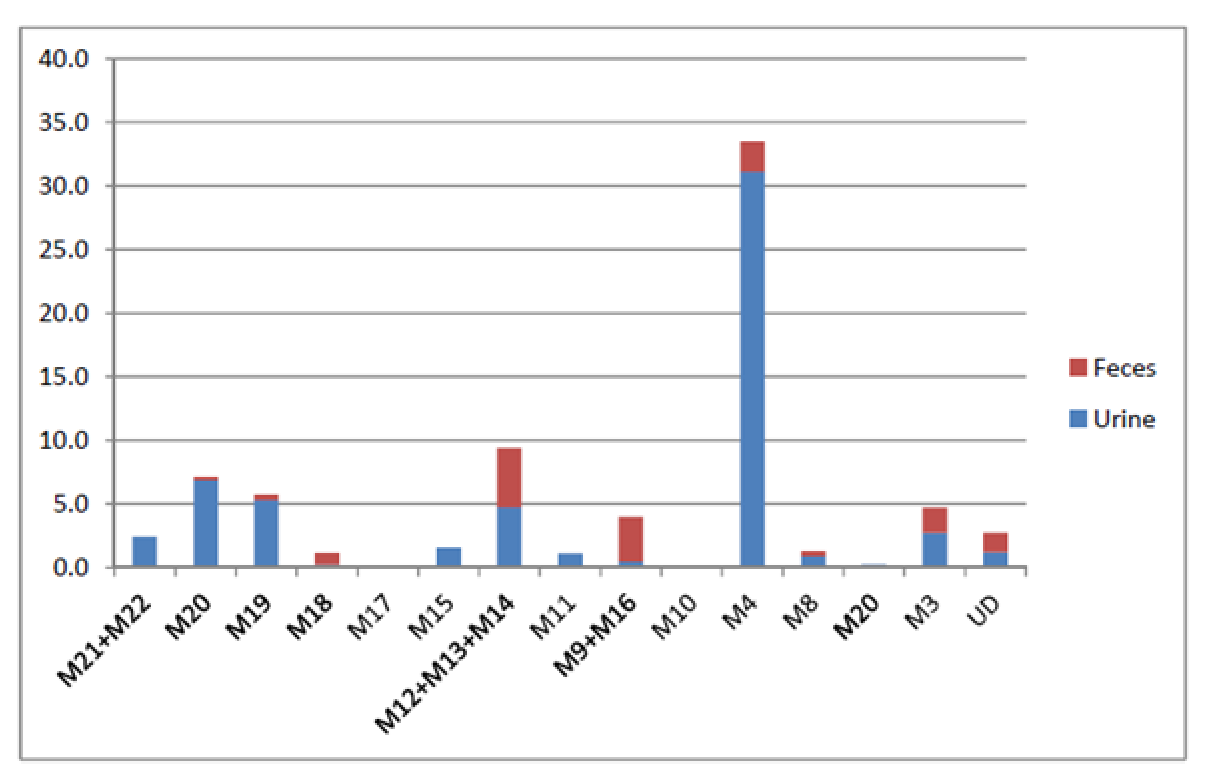


Таблица 4‑2. Баланс масс неизмененного 14C-JNJ-56021927 и его метаболитов (выраженный в % от введенной дозы) в моче + кале человека после приема внутрь JNJ-56021927 в дозе 240 мг.

| **Человек мужского пола - моча + кал** | | | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **0-240 ч** | | **240-1630 ч** | | **0-1680 ч** |
| **Компонент** | **Введение №** | **Доза, %** | **Введение №** | **Доза, %** | **Доза, %** |
| M21+M22 | 3,2 | 0,91 | 4,2 | 1,53 | 2,44 |
| M20 | 9,2 | 2,28 | 14,0 | 4,85 | 7,14 |
| M15 | 14,2 | 3,49 | 6,9 | 2,22 | 5,71 |
| M18 | 4,7 | 0,47 | 3,9 | 0,70 | 1,17 |
| M17 | следовые количества | следовые количества | следовые количества | следовые количества | следовые количества |
| M15 | 3,0 | 0,8 | 2,0 | 0,7 | 1,54 |
| M12+M13+M14 | 19,5 | 3,22 | 30,0 | 6,17 | 9,40 |
| M11 | 2,4 | 0,66 | 1,2 | 0,45 | 1,11 |
| M9+M16 | 215 | 1,91 | 12,2 | 2,09 | 4,00 |
| M10 | следовые количества | следовые количества | следовые количества | следовые количества | следовые количества |
| M4 | 53,3 | 13,22 | 61,9 | 20,29 | 33,50 |
| M8 | 4,7 | 0,80 | 2,0 | 0,48 | 1,29 |
| M2 | 0,6 | 0,17 | 0,2 | 0,07 | 0,23 |
| M3 | 11,4 | 1,60 | 13,2 | 3,10 | 4,70 |
| UD | 14,8 | 1,82 | 4,7 | 0,92 | 2,74 |
| Сумма зарегистрированных фрагментов |  | 31,4 |  | 43,4 | 74,8 |
| Сумма наблюдаемых метаболитов (% от дозы) |  | 36,0 |  | 52,3 | 88,3 |

Рисунок 4‑2. Гистограмма баланса масс: содержание метаболитов в кале и моче, выраженное в % от дозы.



Потенциальное влияние полиморфизма CYP2C8 на фармакокинетику апалутамида было рассмотрено заявителем. Генетический полиморфизм едва ли оказывает клинически значимое влияние на ФК апалутамида и N-десметилапалутамида. Однако было предложено обратить особое внимание на взаимодействие с ингибиторами CYP3A4 у лиц с медленным метаболизмом CYP2C8. Однако после того, как заявитель прекратил рассмотрение данного вопроса, было признано, что взаимодействие апалутамида с ингибиторами CYP3A4 у лиц с медленным метаболизмом CYP2C8 скорее всего будет таким же, как и у пациентов с другими генотипами.

### Выведение

Апалутамид в основном выводится печенью, а почечная экскреция неизмененного препарата низкая (1,2 % от дозы). Клиренс апалутамида после приема внутрь составлял 1,31 л/ч после однократного применения, увеличиваясь до 2,04 л/ч в равновесном состоянии в результате аутоиндукции. Средний конечный период полувыведения у пациентов в равновесном состоянии составляет 3 дня. При ежедневном приеме кумуляция апалутамида считается примерно 5-кратной.

Метаболиты апалутамида выводятся в основном с мочой, и наиболее часто обнаруживаемыми метаболитами в моче являются M4 (31 % от дозы) и M20 (приблизительно 7 % от дозы). По-видимому, соответствующего выделения с желчью не происходит. Извлечение в исследовании баланса масс (89 %) было достаточно низким, но приемлемым ввиду длительного периода полувыведения и длительного периода отбора образцов в исследовании (до 70 дней после применения препарата), и было идентифицировано более 80 % извлеченной радиоактивности.

### Пропорциональность дозе и временная зависимость

После однократного и многократного применения препарата один раз в сутки экспозиция апалутамида (Cmax и AUC) увеличивалась пропорционально дозе в диапазоне доз от 30 до 480 мг. После многократного приема апалутамида в дозах 240, 300, 390 и 480 мг Cmax и AUC N-десметилапалутамида также возрастали с увеличением дозы. Статистический анализ пропорциональности ФК N-десметилапалутамида дозе не проводился из-за ограниченного объема данных.

При повторном применении наблюдалось увеличение кажущегося клиренса (CL/F), вероятно, из-за индукции собственного метаболизма апалутамида. Апалутамид является сильным индуктором CYP3A4. При режиме дозирования один раз в сутки равновесное состояние апалутамида достигалось через 4 недели (исследование 001), а средний коэффициент накопления был примерно 5-кратным исходя из AUC (исследование 1019). Метаболизм N-десметилапалутамида не зависел от времени. Среднее значение EHL для апалутамида у пациентов с КРРПЖ составило около 78,7 часа (приблизительно 3 дня) в равновесном состоянии, т. е. кумуляция была меньше, чем ожидалось, исходя из среднего t1/2, равного 183 часам после однократного приема. Заявителю было предложено рассмотреть последствия кумуляции после многократного применения препарата с точки зрения возможной более высокой частоты нежелательных явлений, которые могут возникнуть при таком усиленном воздействии. После тщательного обсуждения заявителем этот вопрос был сочтен решенным, поскольку у большинства участников уже были достигнуты равновесные концентрации, когда у них возникали ВВЛНЯ, и увеличения частоты ВВОНЯ на фоне продолжения терапии не наблюдалось.

### Внутри - и межиндивидуальная вариабельность

ФК апалутамида характеризуется низкой или умеренной внутрииндивидуальной и межиндивидуальной вариабельностью (< 30 %). В анализе популяционной ФК межиндивидуальная вариабельность для N-десметилапалутамида была оценена как низкая (19,7 %, 19,7 % и 19,6 % для AUC0-24,ss, Cmin и Cmax соответственно).

### Фармакокинетика у особых групп пациентов

#### Влияние возраста, массы тела, пола и расы

**Влияние пола**

Все клинические исследования проводились только с участием взрослых мужчин.

**Влияние расы**

Клинически значимого влияниярасы (европеоидная (n=761), негроидная (n=71), монголоидная неяпонского происхождения (n=58), японское происхождение (n=58), другая (n=11)) на клиренс апалутамида или N-десметилапалутамида в популяционной ФК модели не отмечалось. **Корректировка дозы в зависимости от расовой принадлежности не требуется.**

#### Почечная недостаточность

Клинически значимого влияния функции почек (пациенты с легким (n=453) и умеренным (n=132) нарушением функции почек или нормальной функцией почек (n=372)) на клиренс апалутамида или N-десметилапалутамида в популяционной ФК модели не отмечалось. Таким образом, не требуется корректировка дозы апалутамида у пациентов с любой степенью почечной недостаточности. Данные о пациентах с тяжелым нарушением функции почек отсутствуют. В ОХЛП применение препарата в этой популяции было рекомендовано с осторожностью, учитывая низкую почечную экскрецию апалутамида и тот факт, что эта рекомендация соответствует таковой при применении энзалутамида.

#### Печеночная недостаточность

Клиническое исследование с однократным применением было проведено у пациентов с легким или умеренным нарушением функции печени, не выявив клинически значимого влияния функции печени на фармакокинетику апалутамида (GMR AUC∞; 90 % ДИ для апалутамида при нарушении легкой степени по сравнению с нормой: 94,59 % (76,06; 117,64) и умеренной степени по сравнению с нормой 113,35 % (81,70; 157,26), GMR AUC∞; 90 % ДИ для N-десметилапалутамида при нарушении легкой степени по сравнению с нормой: 96,28 % (83,79; 110,62) и умеренной степени по сравнению с нормой 81,15 % (65,00; 101,32)). В ОХЛП для этих групп коррекция дозы не предлагается. В группе пациентов с легким нарушением функции печени у 7 пациентов из 8 были нормальные уровни сывороточного альбумина, сывороточного билирубина и протромбинового времени. В группе пациентов с умеренным нарушением у 4 из 8 пациентов были нормальные уровни сывороточного альбумина, сывороточного билирубина и протромбинового времени. Медиана балла по шкале Чайлда-Пью в группе пациентов с легким нарушением функции печени составляет 5, умеренным нарушением - 7,5. Следует отметить, что даже в тех случаях, когда различия у пациентов с легким или умеренным нарушением функции печени по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени едва ли являются существенными при однократном применении, их значимость в равновесном состоянии нельзя полностью исключить из-за зависимой от времени ФК апалутамида. Кроме того, данные о безопасности у пациентов с умеренным нарушением функции печени ограничиваются исследованием с однократным применением (в базовое исследование было включено лишь 2 пациента с нарушением функции печени). Учитывая все вышеизложенное, рекомендации по коррекции дозы для пациентов с легким и умеренным нарушением функции печени, основанные на результатах применения однократного применения, не принимаются. Однако требуется проведение однодозового клинического ФК исследования I фазы с участием здоровых участников без рака с нормальной функцией печени и у участников без рака с тяжелым нарушением функции печени. Пока дополнительная информация о пациентах с тяжелыми нарушениями функции печени отсутствует, апалутамид применять в этой популяции не рекомендуется.

Таблица 4‑3. Средние геометрические соотношения и сопутствующие 90 % ДИ для общего количества апалутамида после однократного применения апалутамида 240 мг у участников с нормальной или нарушенной функцией печени (исследование 1018).

| **Параметр (ед. изм.)** | **Среднее геометрическое** | | **GMR, % (90 % ДИ)** |
| --- | --- | --- | --- |
| **Нарушение функции печени (исследуемый препарат) N=8** | **Нормальная функция печени (препарат сравнения) N=8** |
| **Нарушение функции печени легкой степени** | | | |
| Cmax (мкг/мл) | 1,94 | 1,91 | 101,66 (77,07; 134,09) |
| AUClast (мкг/мл) | 178 | 190 | 93,52 (74,82; 116,90) |
| AUC∞ (мкг•ч/мл) | 189 | 200 | 94,59 (76,06; 117,64) |
| **Умеренное нарушение функции печени** | | | |
| Cmax (мкг/мл) | 1,99 | 1,91 | 104,21 (74,01; 146,71) |
| AUClast (мкг/мл) | 206 | 190 | 108,72 (78,87; 149,89) |
| AUC∞ (мкг•ч/мл) | 226 | 200 | 113,35 (81,70; 157,26) |
| **Примечание:**  N = максимальное число участников с данными. | | | |

Таблица 4‑4. Средние геометрические соотношения и сопутствующие 90 % ДИ для общего количества метаболита апалутамида N-десметилапалутамида после однократного применения апалутамида 240 мг у участников с нормальной или нарушенной функцией печени (исследование 1018).

| **Параметр (ед. изм.)** | **Среднее геометрическое** | | **GMR, % (90 % ДИ)** |
| --- | --- | --- | --- |
| **Нарушение функции печени (исследуемый препарат) N=8** | **Нормальная функция печени (препарат сравнения) N=8** |
| **Нарушение функции печени легкой степени** | | | |
| Cmax (мкг/мл) | 0,267 | 0,271 | 98,85 (72,90; 134,03) |
| AUClast (мкг/мл) | 156 | 165 | 94,74 (80,74; 111,18) |
| AUC∞ (мкг•ч/мл) | 171 | 177 | 96,28 (83,79; 110,62) |
| **Умеренное нарушение функции печени** | | | |
| Cmax (мкг/мл) | 0,199 | 0,271 | 73,48 (50,43; 107,06) |
| AUClast (мкг/мл) | 124 | 165 | 75,32 (60,21; 94,21) |
| AUC∞ (мкг•ч/мл) | 144 | 177 | 81,15 (65,00; 101,32) |
| **Примечание:**  N = максимальное число участников с данными. | | | |

#### 

#### Фармакокинетика в целевой популяции

Все клинические исследования проводились только с участием взрослых мужчин. Исследования с однократным применением были проведены с участием здоровых мужчин, поскольку влияние андрогенной блокады после однократного применения препарата было ограниченным по продолжительности. Однако в исследованиях с многократным применением участвовали только пациенты с раком предстательной железы, поскольку длительное подавление андрогенов у здоровых людей было не рекомендовано. При использовании данных, полученных из исследований с однократным и многократным применением, анализ популяционной ФК показал, что у здоровых участников относительная биодоступность была на 27 % выше по сравнению с пациентами с КРРПЖ, что приводило к пропорционально более высоким значениям AUC0-24,ss апалутамида и N-десметилапалутамида. Следует отметить, что при оценке состояния здоровья как ковариаты GMR составило 1,42 (90 % ДИ: 1,36; 1,49) для апалутамида и 1,29 (90 % ДИ: 1,25; 1,33) для N-десметилапалутамида. Было предложено обсудить потенциальное влияние этих различий, наблюдаемых в ФК показателях между здоровыми участниками и пациентами с раком, на экстраполяцию результатов исследований, проведенных с участием здоровых пациентов, на больных раком, особенно исследования с участием пациентов с нарушением функции печени и исследований ЛВ с сильными ингибиторами CYP3A4 и CYP2C8. Было показано, что в ФК анализе другие искажающие факторы могли оказывать влияние на результаты, тогда как данные, полученные при однократном применении в контролируемых условиях, соответствовали данным, полученным у здоровых исследуемых и пациентов. Таким образом, этот вопрос считался решенным.

Для анализа популяционной ФК были объединены данные следующих 7 клинических исследований: 001, 1008 (участники японского происхождения), 1011 (биоэквивалентность различных лекарственных форм), 1018 (нарушение функции печени), 1019 (удлинение интервала QT), 1021 (участники японского происхождения) и 003 (SPARTAN) (базовое).

В конечной модели все параметры были оценены с приемлемой точностью с RSE < 35,2 % для фиксированных эффектов и RSE < 30 % для случайных эффектов. Остаточная погрешность составила 22,6 % для апалутамида и 14,9 % для JNJ-56142060. Графики соответствия конечной модели для апалутамида и JNJ-56142060 прогнозу популяционной модели и прогнозу индивидуальной модели отражают нормальный случайный разброс вокруг линии идентификации. Однако отмечается небольшая тенденция к завышенным значениям при низких концентрациях, особенно для апалутамида. Распределение условно взвешенных остатков и нормализованного распределения ошибок прогноза (NPDE) в качестве функции популяционных прогнозов и времени подтвердило адекватность модели, хотя на этих графиках наблюдается та же незначительная тенденция к завышению прогноза при низких концентрациях. Скорректированный прогноз VPC показал, что конечная модель хорошо описывает динамику концентраций апалутамида и JNJ-56142060 в плазме крови после однократного и многократного введения, хотя прогнозируемая вариабельность в течение первых недель после первой дозы при однократном приеме была выше наблюдаемой. Можно считать, что общая тенденция в достаточной мере отражена с помощью популяционной ФК модели.

#### Влияние возраста

Коррекции дозы в зависимости от возраста не требуется. Клинически значимого влияния возраста (диапазон: 18-94 года) на клиренс апалутамида или N-десметилапалутамида в популяционной ФК модели не отмечалось.

**4.1.8. Фармакокинетические лекарственные взаимодействия**

*Препараты, ингибирующие CYP2C8*

В исследовании лекарственного взаимодействия Cmax апалутамида снижалась на 21 %, в то время как AUC увеличивалась на 68 % после одновременного применения апалутамида в однократной дозе 240 мг с гемфиброзилом (сильным ингибитором CYP2C8). По мере снижения концентрации активного метаболита (AUC на 15,2 %) влияние на активную молекулу (апалутамид+ N-десметилапалутамид) было существенно меньше (увеличение AUC на 44,5 %). Из-за зависимой от времени фармакокинетики апалутамида данные о равновесном состоянии являются релевантными. Расчеты с использованием модели PBPK показали, что гемфиброзил может увеличивать равновесную Cmax и AUC апалутамида на 32 % и 44 % соответственно. Для активных компонентов (сумма несвязанного апалутамида и несвязанного активного метаболита с поправкой на активность) Cmax и AUC в равновесном состоянии могут увеличиваться на 19 % и 23 % соответственно.

Таблица 4‑5. Действие ингибитора CYP2C8 – гемфиброзил.

| **Действие ингибитора CYP2C8 – гемфиброзил** | | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Параметр (ед. изм.)** | **Среднее геометрическое** | | **Отношение GM** | **90 % ДИ** |
| **Апалутамид + гемфиброзил** | **Апалутамид** |
| **Апалутамид** | | | | |
| AUC0-inf (мкг•ч/мл) | 381,98 | 227,92 | 167,60 | 149,05-188,45 |
| Cmax (мкг/мл) | 2,65 | 3,35 | 79,09 | 71,60-87,37 |
| **JNJ-56142060 (активный метаболит)** | | | | |
| AUC0-inf (мкг•ч/мл) | 174,68 | 205,98 | 84,80 | 76,62-93,86 |
| Cmax (мкг/мл) | 0,18 | 0,34 | 54,94 | 45,67-66,10 |
| **JNJ-56142021 (неактивный метаболит)** | | | | |
| AUClast (мкг•ч/мл) | 7,48 | 3,70 | 202,29 | 94,51-432,97 |
| Cmax (мкг/мл) | 0,08 | 0,06 | 144,51 | 127,90-163,27 |
| **Сумма JNJ-56021927 + JNJ-56142060** | | | | |
| AUC0-inf (мкг•ч/мл) | 429,92 | 297,43 | 144,54 | 130,56-160,02 |
| Cmax (мкг/мл) | 2,74 | 3,47 | 78,95 | 71,42-87,27 |

При одновременном применении препарата Эрлеада с сильными ингибиторами CYP2C8 (например, гемфиброзилом, клопидогрелом) коррекция начальной дозы не требуется, однако следует рассмотреть возможность снижения дозы препарата Эрлеада с учетом переносимости. Слабые или умеренные ингибиторы CYP2C8 едва ли будут оказывать влияние на экспозицию апалутамида.

*Препараты, ингибирующие CYP3А4*

В исследовании лекарственного взаимодействия Cmax апалутамида снижалась на 22 %, в то время как AUC была сопоставимой после совместного применения препарата Эрлеада в однократной дозе 240 мг с итраконазолом (сильным ингибитором CYP3A4). Влияние на активную молекулу (апалутамид+ N-десметилапалутамид) было существенно меньшим (увеличение AUC на 4 %). Из-за зависимой от времени фармакокинетики апалутамида данные о равновесном состоянии являются релевантными. Моделирование с использованием модели PBPK предполагает, что кетоконазол (сильный ингибитор CYP3A4) может увеличивать равновесную Cmax и AUC апалутамида на 38 % и 51 % соответственно. Для активных компонентов равновесная Cmax и AUC могут увеличиваться на 23 % и 28 % соответственно.

Таблица 4‑6. Действие ингибитора CYP3A4 – итраконазол.

| **Действие ингибитора CYP3A4 – итраконазол** | | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Параметр (ед. изм.)** | **Среднее геометрическое** | | **Отношение GM** | **90 % ДИ** |
| **Апалутамид + итраконазол** | **Апалутамид** |
| **Апалутамид** | | | | |
| AUC0-inf (мкг•ч/мл) | 230,66 | 227,92 | 101,20 | 90,19-113,56 |
| Cmax (мкг/мл) | 2,62 | 3,35 | 78,29 | 70,87-86,48 |
| **JNJ-56142060 (активный метаболит)** | | | | |
| AUC0-inf (мкг•ч/мл) | 230,78 | 205,98 | 112,04 | 101,81-123,29 |
| Cmax (мкг/мл) | 0,28 | 0,34 | 84,83 | 70,73-101,73 |
| **JNJ-56142021 (неактивный метаболит)** | | | | |
| AUClast (мкг•ч/мл) | 5,33 | 3,70 | 144,27 | 68,30-304,73 |
| Cmax (мкг/мл) | 0,05 | 0,06 | 94,99 | 84,25-107,10 |
| **Сумма JNJ-56021927 + JNJ-56142060** | | | | |
| AUC0-inf (мкг•ч/мл) | 309,11 | 297,43 | 103,93 | 94,42-114,39 |
| Cmax (мкг/мл) | 2,72 | 3,47 | 78,44 | 71,09-86,56 |

При одновременном применении препарата Эрлеада с сильными ингибиторами CYP3A4 (например, кетоконазолом, ритонавиром) коррекция начальной дозы не требуется, однако следует рассмотреть возможность снижения дозы препарата Эрлеада с учетом переносимости. Слабые или умеренные ингибиторы CYP3A4 едва ли будут оказывать влияние на экспозицию апалутамида.

*Препараты, индуцирующие CYP3A4 или CYP2C8*

Влияние индукторов CYP3A4 или CYP2C8 на фармакокинетику апалутамида *in vivo* не оценивали. Моделирование с использованием PBPK показало, что рифампицин (сильный индуктор CYP3A4 и умеренный CYP2C8) может снижать равновесную Cmax апалутамида и AUC0-24 апалутамида на 25 % и 34 % соответственно. Для активных компонентов равновесные значения Cmax и AUC0-24 могут снижаться на 15 % и 19 % соответственно. Как упоминалось выше, данные модели PBPK для равновесного состояния являются обнадеживающими, однако эта модель PBPK имеет несколько ограничений, которые не позволяют сделать из нее однозначный вывод (см. выше)**.** Заявитель указал, что исследование лекарственных взаимодействий для оценки влияния рифампицина на равновесную концентрацию апалутамида было признано неосуществимым из соображений безопасности и этики, поскольку онкологическим больным потребовалось бы длительное применение (> 28 дней) рифампицина для достижения нового равновесного уровня апалутамида, учитывая его длительный период полувыведения. Однако аналогичное исследование ЛВ было проведено для энзалутамида, в котором AUC снижалась на 37 %. Эти результаты, по-видимому, соответствуют результатам моделирования. Однако следует отметить, что период полувыведения апалутамида короче, чем таковой энзалутамида. Заявитель представил разумное обоснование невозможности проведения исследования ЛВ *in vivo* для оценки влияния индукторов CYP3A4 или CYP2C8 на фармакокинетику апалутамида.

*Другие препараты*

Поскольку апалутамид не поддается ионизации при соответствующих физиологических условиях рН, препараты, снижающие кислотность, едва ли повлияют на растворимость и биодоступность апалутамида.

*In vitro* апалутамид и его N-десметиловый метаболит являются субстратами для P-gp. Однако, поскольку апалутамид полностью всасывается после приема внутрь, P-gp вряд ли будет ограничивать всасывание апалутамида. Ожидается, что ингибирование или индукция P-gp не приведет к клинически значимому изменению ФК апалутамида.

*Влияние апалутамида на другие вещества:*

Исследования *in vitro* показали, что апалутамид и N-десметилапалутамид наиболее активны в качестве индукторов CYP3A4, являются умеренными ингибиторами CYP2C8 и слабыми ингибиторами CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4 в клинически значимых концентрациях. Индукция CYP3A4 позволила предположить, что апалутамид может индуцировать другие изоферменты CYP и переносчики лекарственных препаратов (например, семейство CYP2C и MDR1/P-gp) за счет активации рецептора прегнана X. Данные *in vitro* также показали, что апалутамид может являться клинически значимым ингибитором P-gp и BCRP. Было показано, что апалутамид и N-десметилапалутамид ингибируют OATP1B1 и OATP1B3 *in vitro*. Однако потенциальное воздействие на субстраты этих транспортеров едва ли будет клинически значимым.

Значимость этих наблюдений *in vitro* была оценена в клиническом исследовании взаимодействия со смесью лекарственных препаратов, включая модельные препараты для CYP3A4 (мидазолам), CYP2C9 (варфарин), CYP2C19 (омепразол), CYP2C8 (пиоглитазон), P-gp (фексофенадин) и BCRP/OATP1B1 (розувастатин) (исследование 1020).

Результаты этого исследования показали, что апалутамид является сильным индуктором CYP3A4 и CYP2C19 и слабым индуктором CYP2C9, P-gp, BCRP и OATP1B1. Наблюдалось снижение AUC мидазолама (субстрат CYP3A4) на 92 %, снижение AUC омепразола (субстрат CYP2C19) на 85 %, снижение AUC S-варфарина (субстрат CYP2C9) на 46 %, снижение AUC фексофенадина (субстрат P-gp) на 30 % и снижение AUC розувастатина (субстрат BCRP/OATP1B1) на 41 %. Апалутамид не вызывал клинически значимых изменений в экспозиции пиглитиазона (субстрата CYP2C8).

Таблица 4‑7. Результаты исследования со смесью препаратов (1020).

| **Испытуемое вещество** | **Показатель ФК** | **n** | **Среднее геометрическое** | | **Отношение средних геометрических значений (%)** | **90 % ДИ (%)** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Только модельный препарат (терапия сравнения)** | **Модельный препарат + апалутамид (исследуемая терапия)** |
| Мидазолам  (CYP3A4) | Cmax, нг/мл  AUClast,нг•ч/мл  AUC∞, нг•ч/мл | 21  21  17 | 7,25  37,8  41,7 | 1,68  3,14  3,38 | 23,16  8,30  8,11 | 17,88-29,98  6,06-11,37  5,86-11,22 |
| S-варфарин (CYP2C9) | Cmax, нг/мл  AUClast,нг•ч/мл  AUC∞, нг•ч/мл | 21  21  17 | 419  16272  17823 | 350  8815  9169 | 83,51  54,17  51,45 | 76,53-91,14  50,36-58,28  46,76-56,61 |
| Омепразол (CYP2C19 | Cmax, нг/мл  AUClast,нг•ч/мл  AUC∞, нг•ч/мл | 20  20  11 | 782  3312  3931 | 257  513  631 | 32,89  15,49  16,04 | 24,37-44,39  10,86-22,09  9,50-27,07 |
| Фексофенадин (P-gp) | Cmax, нг/мл  AUClast,нг•ч/мл  AUC∞, нг•ч/мл | 21  21  19 | 76,4  567  639 | 70,9  398  435 | 92,71  70,10  68,08 | 79,57-108,01  61,06-80,47  58,58-79,12 |
| Пиоглитазон (CYP2C8) | Cmax, нг/мл  AUClast,нг•ч/мл  AUC∞, нг•ч/мл | 20  20  20 | 435  4641  4703 | 394  3827  3862 | 90,51  82,45  82,11 | 79,67-102,82  74,94-90,72  74,71-90,24 |
| Розувастатин (BCRP) | Cmax, нг/мл  AUClast,нг•ч/мл  AUC∞, нг•ч/мл | 20  20  11 | 3,56  43,6  48,4 | 3,53  25,6  30,3 | 99,09  58,85  62,59 | 82,68-118,74  50,12-69,10  52,44-74,70 |

Индукция CYP3A4, CYP2C19 и CYP2C9, P-gp и BCRP апалутамидом позволяет предположить, что UDP-глюкуронозилтрансфераза (UGT) также может подвергаться индукции при активации ядерного рецептора прегнана X (PXR), хотя следует отметить, что индукция CYP2C9, P-gp, BCRP была слабой.

Было проведено дополнительное клиническое исследование для оценки потенциальных лекарственных взаимодействий между апалутамидом и абиратероном-преднизоном с целью определения безопасности комбинации и описательной оценки эффективности у пациентов с мКРРПЖ (исследование 1010). Целью этого исследования было предоставить рекомендации по дозированию абиратерона-преднизона в другом исследовании III фазы в сочетании с апалутамидом (исследование 3001), и результаты включены в настоящий документ для подтверждения лекарственного взаимодействия с преднизоном и дальнейшей характеристики равновесной ФК при приеме капсул и таблеток. В этом исследовании Cmax и AUC преднизона за период от 0 до 12 часов (AUC0-12) снизились на 51 % и 61 % соответственно, а преднизолона – на 26 % и 42 % соответственно после совместного применения апалутамида в комбинации с абиратерона ацетатом. Апалутамид не вызывал клинически значимых изменений в экспозиции абиратерона, Cmax и AUC абиратерона за период от 0 до 24 часов (AUC0-24) снизились на 23 % и 14 %, соответственно.

## Фармакодинамика у человека

### Фармакодинамика и механизм действия

Апалутамид – пероральный селективный ингибитор АР, который непосредственно связывается с лигандсвязывающим доменом АР. Апалутамид предотвращает ядерную транслокацию АР, ингибирует связывание ДНК и препятствует АР-опосредованной транскрипции - механизм, отличный от такового антиандрогена первого поколения бикалутамида. Апалутамид (IC50=16 нМ) связывает АР с аффинностью в 7-10 раз большей, чем бикалутамид (медиана IC50=160 нМ), и конкурирует за тот же сайт связывания в лигандсвязывающем кармане рецептора.

Четыре метаболита апалутамида, идентифицированные у доклинических видов (M1, JNJ-56142047 (M2), N-десметилапалутамид (JNJ-56142060 или M3) и JNJ-56142021 (M4)), были оценены на предмет их целевого воздействия на АР в клеточном анализе, который отслеживает связывание с ДНК, индуцированное лигандом.

N-десметилапалутамид был самым мощным антагонистом АР, но все же втрое уступал апалутамиду. Исходя из эффективности и относительной клинической экспозиции, было сочтено, что N-десметилапалутамид способствует клинической активности апалутамида и был оценен в клинических исследованиях.

### Фармакодинамические лекарственные взаимодействия

Одновременное применение препарата Эрлеада с препаратами, преимущественно метаболизируемыми при участии CYP3A4 (например, дарунавир, фелодипин, мидазолам, симвастатин), CYP2C19 (например, диазепам, омепразол) или CYP2C9 (например, варфарин, фенитоин), может приводить к снижению экспозиции этих препаратов. По возможности рекомендуется замена этих препаратов или оценка утраты эффективности при продолжении терапии. Если препарат назначается вместе с варфарином, необходимо контролировать МНО во время лечения препаратом Эрлеада.

Одновременное применение препарата Эрлеада с препаратами, которые являются субстратами P-gp (например, колхицин, дабигатрана этексилат, дигоксин), BCRP или OATP1B1 (например, лапатиниб, метотрексат, розувастатин, репаглинид), может приводить к снижению экспозиции этих препаратов. Следует соблюдать осторожность, если субстраты P-gp, BCRP или OATP1B1 необходимо назначать одновременно с терапией препаратом Эрлеада, и оценивать утрату эффективности при продолжении применения препарата.

Одновременное применение препарата Эрлеада с препаратами, которые являются субстратами UGT (например, левотироксин, вальпроевая кислота), может приводить к снижению экспозиции этих препаратов. Следует соблюдать осторожность, если субстраты UGT необходимо назначать одновременно с препаратом Эрлеада, и оценивать утрату эффективности.

*In vitro* апалутамид является ингибитором и индуктором CYP2B6. Однако, согласно обоснованию заявителя, применение субстратов CYP2B6 (например, эфавиренз, бупропион, метадон, циклофосфамид) было ограничено у пациентов с НМ-КРРПЖ в соответствии с текущей базой данных для исследования SPARTAN. Эфавиренз и бупропион были исключены в соответствии с протоколом. Метадон был разрешен в исследовании SPARTAN, но сведений о его употреблении пока не получено. Циклофосфамид, как правило, использовали при лечении некоторых злокачественных новообразований, включая лимфомы и рак молочной железы, однако его применение для лечения пациентов с раком предстательной железы встречалось редко. Учитывая отсутствие субстратов CYP2B6, которые могут быть использованы в целевой популяции, было сочтено, что дальнейшая оценка лекарственных взаимодействий *in vivo* с маркерными субстратами CYP2B6 не требуется. Даже учитывая этот факт, рекомендуется проведение исследования *in vivo* с использованием маркерного субстрата CYP2B6. В любом случае, в ОХЛП четко отражено, что способность апалутамида и N-десметилапалутамида выступать ингибитором и индуктором CYP2B6 *in vivo* не изучали. Рекомендация о соблюдении осторожности при применении субстратом CYP2B6 (включая праймеры) была включена в ОХЛП.

## Безопасность и эффективность

### Клиническая эффективность

В регистрационных исследованиях апалутамида приняло участие в общей сложности 2259 пациентов. В исследовании TITAN пациенты с метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы (мГРЧПЖ) как крупного, так и небольшого объема получали апалутамид в дозе 240 мг один раз в сутки, либо плацебо один раз в сутки. Основными критериями эффективности были общая выживаемость (ОВ) и выживаемость без прогрессирования при рентгенологическом исследовании (рВБП). Статистически значимое увеличение показателей ОВ и рВБП было показано у пациентов, рандомизированных в группу препарата Эрлеада, по сравнению с пациентами, рандомизированными для получения плацебо, в ходе первичного анализа. Последовательное увеличение рВБП и ОВ наблюдалось во всех подгруппах пациентов. В исследовании SPARTAN пациенты с неметастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (нмКРРПЖ) как крупного, так и небольшого объема получали апалутамид в дозе 240 мг один раз в сутки в комбинации с андрогенной депривационной терапией (АДТ) (медикаментозная кастрация или предшествующая хирургическая кастрация), либо плацебо с АДТ в многоцентровом двойном слепом клиническом исследовании (исследование ARN-509-003). Выживаемость без метастазов (ВБМ) была первичной конечной точкой, определяемой как время от рандомизации до появления первых признаков подтвержденного BICR отдаленного метастазирования в кости или мягкие ткани, или наступления смерти по любой причине, в зависимости от того, что произошло раньше. Лечение препаратом Эрлеада значительно улучшило показатели ВБМ. Препарат Эрлеада снижал относительный риск отдаленных метастазов или смерти на 70 % по сравнению с плацебо. Медиана ВБМ для препарата Эрлеада составила 41 месяц, для плацебо – 16 месяцев. Последовательное увеличение ВБМ при применении препарата Эрлеада наблюдалось во всех ранее определенных подгруппах, включая возраст, расу, регион мира, узловой статус, количество предшествующих линий гормональной терапии, исходный уровень ПСА, время удвоения ПСА, исходный статус по шкале ECOG и использование препаратов, направленных на сохранение кости. Принимая во внимание все данные, пациенты, получавшие препарат Эрлеада и АДТ, имели значительное улучшение по сравнению с теми, кто получал только АДТ, согласно вторичным конечным точкам времени до метастазирования, выживаемости без прогрессирования (ВБП), времени до прогрессирования симптомов, общей выживаемости (ОВ), времени до начала цитотоксической химиотерапии. Лечение препаратом Эрлеада снижало риск прогрессирования симптомов на 43 % по сравнению с плацебо. Лечение препаратом Эрлеада значительно снижало риск смерти на 22 % по сравнению с плацебо, значительно снижало риск начала цитотоксической химиотерапии на 37 % по сравнению с плацебо. ВБП-2, определяемая как время до наступления смерти или прогрессирования заболевания по данным ПСА, рентгенографического или симптоматического прогрессирования во время или после первой последующей терапии, была более длительной у пациентов, получавших препарат Эрлеада, по сравнению с теми, кто получал плацебо. Результаты продемонстрировали снижение риска ВБП-2 на 44 % при терапии препаратом Эрлеада по сравнению с плацебо. Добавление препарата Эрлеада к АДТ не оказывало отрицательного влияния на общее качество жизни, связанное со здоровьем, и небольшая, но клинически незначимая разница в изменении по сравнению с исходным уровнем в пользу препарата Эрлеада наблюдалась при функциональной оценке терапии рака предстательной железы (FACT-P) и подшкал.

В Таблице 4-8 представлены данные базовых исследований эффективности.

Таблица 4‑8. Регистрационные исследования III фазы при применении апалутамида в монотерапии и в комбинации с АДТ.

| **Номер исследования**  **Фаза** | **Дизайн исследования**  **Исследуемая популяция**  **Первичная(-ые) цель(-и)** | **Схема лечения** | **Число участников** |
| --- | --- | --- | --- |
| **ARN-509-003**  **III фаза** | Рандомизированное (2:1), двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое исследование  Пациенты с НМ-КРРПЖ  Доказательство превосходства с точки зрения ВБМу пациентов с НМ-КРРПЖ, получавших апалутамид, по сравнению с плацебо | Апалутамид 240 мг в комбинации с АДТ или плацебо в комбинации с АДТ один раз в сутки непрерывно | N=1207  Группа апалутамида: N=806  Группа плацебо: N=401 |
| 5**6021927PCR3002**  **III фаза** | Рандомизированное (1:1), слепое плацебо-контролируемое международное многоцентровое клиническое исследование  Пациенты с мГЧРПЖ  Доказательство превосходства с точки зрения ОВ и рВБП у пациентов с НМ-КРРПЖ, получавших апалутамид, по сравнению с плацебо | Апалутамид 240 мг или плацебо один раз в сутки непрерывно | N=1052  Группа апалутамида: N=525  Группа плацебо: N=527 |

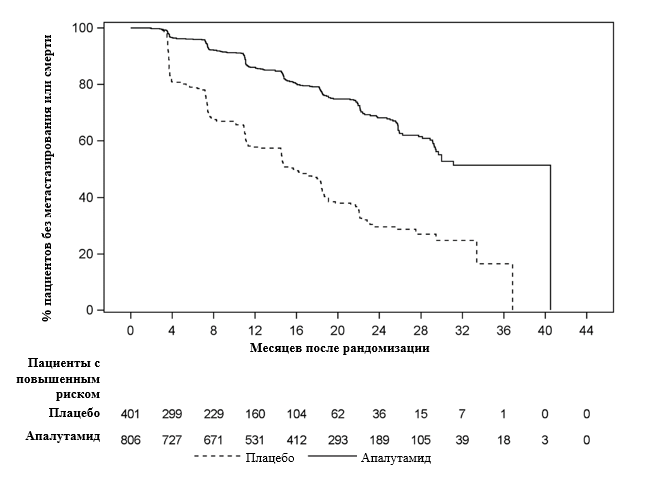
#### Апалутамид у пациентов с неметастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы в комбинации с андроген депривационной терапией (АДТ). Исследование ARN-509-003 (SPARTAN).

В общей сложности 1207 пациентов с НМ-КРРПЖ были рандомизированы в соотношении 2:1 для получения апалутамида для приема внутрь в дозе 240 мг один раз в сутки в комбинации с андрогенной депривационной терапией (АДТ) (медикаментозная кастрация или предшествующая хирургическая кастрация), либо плацебо с АДТ в многоцентровом двойном слепом клиническом исследовании (исследование ARN-509-003). У включенных в исследование пациентов время удвоения уровня простатспецифического антигена (ПСА) (PSADT) составляло ≤ 10 месяцев, что считалось высоким риском неминуемого метастатического заболевания и смерти от рака предстательной железы. Все участники, которые не были подвергнуты хирургической кастрации, получали АДТ непрерывно на протяжении всего исследования. Уровни ПСА были заслеплены и не использовались для досрочного прекращения лечения. Участники, рандомизированные в обе группы, должны были продолжать лечение до прогрессирования заболевания, определенного с помощью централизованной слепой экспертизы томограмм (BICR), начала новой терапии, развития неприемлемой токсичности или отмены препарата.

Следующие демографические данные пациентов и исходные характеристики заболевания были сбалансированы между группами лечения. Медиана возраста составила 74 года (диапазон 48-97 лет), и 26 % участников были в возрасте 80 лет и старше. Расовое распределение было следующим: 66 % европеоидной расы, 5,6 % негроидной расы, 12 % монголоидной расы и 0,2 % другой расы. Семьдесят семь процентов (77 %) пациентов в обеих группах лечения ранее подвергались хирургическому вмешательству или лучевой терапии предстательной железы. У большинства участников индекс Глисона был равен 7 или выше (81 %). У 15 % участников на момент начала исследования тазовые лимфатические узлы были размером менее 2 см. Семьдесят три процента (73 %) участников ранее получали лечение антиандрогенами первого поколения; 69 % получали бикалутамид и 10 % – флутамид. У всех включенных в исследование пациентов было подтверждено отсутствие метастазов с помощью централизованной слепой экспертизы томограмм, а общесоматический статус по шкале Восточной объединенной группы онкологов (ECOG PS) был равен 0 или 1 при включении в исследование.

Выживаемость без метастазов (ВБМ) была первичной конечной точкой, определяемой как время от рандомизации до появления первых признаков подтвержденного BICR отдаленного метастазирования в кости или мягкие ткани или наступления смерти по любой причине, в зависимости от того, что произошло раньше. Лечение препаратом Эрлеада значительно улучшило показатели ВБМ. Препарат Эрлеада снижал относительный риск отдаленных метастазов или смерти на 70 % по сравнению с плацебо (ОР = 0,30; 95 % ДИ: 0,24; 0,36; р < 0,0001). Медиана ВБМ для препарата Эрлеада составила 41 месяц, для плацебо – 16 месяцев. Последовательное увеличение ВБМ при применении препарата Эрлеада наблюдалось во всех ранее определенных подгруппах, включая возраст, расу, регион мира, узловой статус, количество предшествующих линий гормональной терапии, исходный уровень ПСА, время удвоения ПСА, исходный статус по шкале ECOG и использование препаратов, направленных на сохранение кости.

Рисунок 4‑3. Кривая Каплана-Мейера для выживаемости без метастазов (ВБМ) в исследовании ARN-509-003.

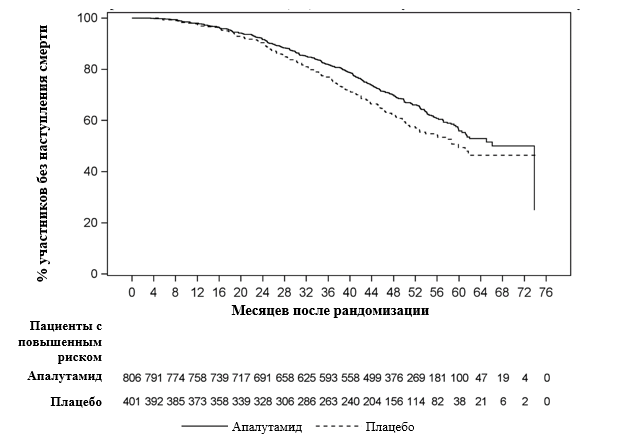


Принимая во внимание все данные, пациенты, получавшие препарат Эрлеада и АДТ, имели значительное улучшение по сравнению с теми, кто получал только АДТ, согласно вторичным конечным точкам времени до метастазирования (ОР = 0,28; 95 % ДИ: 0,23; 0,34; р < 0,0001), выживаемости без прогрессирования (ВБП) (ОР = 0,30; 95 % ДИ: 0,25; 0,36; р < 0,0001); времени до прогрессирования симптомов (ОР = 0,57; 95 % ДИ: 0,44; 0,73; р < 0,0001); общей выживаемости (ОВ) (ОР = 0,78; 95 % ДИ: 0,64; 0,96; р = 0,0161) и времени до начала цитотоксической химиотерапии (ОР = 0,63; 95 % ДИ: 0,49; 0,81; р = 0,0002).

Время до прогрессирования симптомов определялось как время от рандомизации до развития осложнений со стороны скелета, боли/симптомов, требующих начала новой системной противоопухолевой терапии, или локорегионарного прогрессирования опухоли, требующего лучевой терапии/хирургического вмешательства. Хотя общее число событий было небольшим, разница между двумя группами была достаточно большой, чтобы достичь статистической значимости. Лечение препаратом Эрлеада снижало риск прогрессирования симптомов на 43 % по сравнению с плацебо (ОР = 0,567; 95 % ДИ: 0,443; 0,725; р < 0,0001). Медиана времени до прогрессирования симптомов не была достигнута ни в одной из групп лечения.

При медиане периода последующего наблюдения 52,0 месяца было показано, что лечение препаратом Эрлеада значительно снижало риск смерти на 22 % по сравнению с плацебо (ОР = 0,784; 95 % ДИ: 0,643; 0,956; двустороннее значение р = 0,0161). Медиана ОВ составила 73,9 месяца в группе препарата Эрлеада и 59,9 месяца в группе плацебо. Заданная альфа-граница была пересечена (р ≤ 0,046), и была достигнута статистическая значимость. Это улучшение было показано даже несмотря на то, что 19 % пациентов в группе плацебо получали препарат Эрлеада в качестве последующей терапии.

Рисунок 4‑4. Кривая Каплана-Мейера для общей выживаемости (ОВ) в исследовании ARN-509-003 при окончательном анализе.



Лечение препаратом Эрлеада значительно снижало риск начала цитотоксической химиотерапии на 37 % по сравнению с плацебо (ОР = 0,629; 95 % ДИ: 0,489; 0,808; р = 0,0002), продемонстрировав статистически значимое улучшение в группе препарата Эрлеада по сравнению с группой плацебо. Медиана времени до начала цитотоксической химиотерапии не была достигнута ни в одной из групп лечения.

ВБП-2, определяемая как время до наступления смерти или прогрессирования заболевания по данным ПСА, рентгенографического или симптоматического прогрессирования во время или после первой последующей терапии, была более длительной у пациентов, получавших препарат Эрлеада, по сравнению с теми, кто получал плацебо. Результаты продемонстрировали снижение риска ВБП-2 на 44 % при терапии препаратом Эрлеада по сравнению с плацебо (ОР = 0,565, 95 % ДИ: 0,471; 0,677; р < 0,0001).

Добавление препарата Эрлеада к АДТ не оказывало отрицательного влияния на общее качество жизни, связанное со здоровьем, и небольшая, но клинически незначимая разница в изменении по сравнению с исходным уровнем в пользу препарата Эрлеада наблюдалась при функциональной оценке терапии рака предстательной железы (FACT-P) и подшкал.

#### Апалутамид в монотерапии у пациентов с метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы. Исследование 56021927PCR3002 (TITAN).

TITAN представлял собой рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое международное многоцентровое клиническое исследование, в ходе которого 1052 пациента с мГЧРПЖ были рандомизированы (1:1) для получения апалутамида для приема внутрь в дозе 240 мг один раз в сутки (N = 525) либо плацебо один раз в сутки (N = 527). При сканировании костей методом Technetium 99m у всех пациентов должен был быть по крайней мере один костный метастаз. Пациентов не включали в исследование, если место метастазирования ограничивалось лимфатическими узлами либо внутренними органами (например, печенью или легким). Все пациенты, участвовавшие в исследовании TITAN, получали сопутствующий аналог ГнРГ или ранее перенесли двустороннюю орхиэктомию. Около 11 % пациентов ранее получали доцетаксел (максимум 6 циклов, последняя доза ≤ 2 месяцев до рандомизации с сохранением ответа до рандомизации). Критерии невключения включали известные метастазы в головной мозг; предшествующую терапию другими антиандрогенами следующего поколения (например, энзалутамид), ингибиторами CYP17 (например, абиратерона ацетат), иммунотерапию (например, сипулейцел-Т), радиофармацевтические препараты или другие методы лечения рака предстательной железы; или судороги или состояние, которое может предрасполагать к развитию припадок, в анамнезе. Пациенты были распределены в зависимости от индекса Глисона на момент постановки диагноза, предшествующего применения доцетаксела и региона мира. Пациенты с мГЧРПЖ как крупного, так и небольшого объема могли принять участие в исследовании. Объемное заболевание определялось как метастазы во внутренние органы и как минимум 1 поражение кости либо как минимум 4 поражения кости, как минимум 1 поражение кости за пределами позвоночного столба или таза. Заболевание малого объема было определено как наличие костного(-ых) поражения(-й), не соответствующего(-их) определению «объемное».

Следующие демографические данные пациентов и исходные характеристики заболевания были сбалансированы между группами лечения. Медиана возраста составила 68 лет (диапазон 43-94), 23 % пациентов имели возраст 75 лет и старше. Расовое распределение было следующим: 68 % европеоидной расы, 22 % монголоидной расы и 2 % негроидной расы. У 63 % пациентов было объемное заболевание, а у 37 % - заболевание небольшого объема. Шестнадцать процентов (16 %) пациентов ранее перенесли операцию, лучевую терапию предстательной железы или и оба варианта. У большинства пациентов индекс Глисона был равен 7 или выше (92 %). Шестьдесят восемь процентов (68 %) пациентов ранее получали лечение антиандрогенами первого поколения в условиях отсутствия метастазов. Хотя критерии резистентности к кастрации исходно не были определены, у 94 % пациентов наблюдалось снижение уровня простатспецифического антигена (ПСА) от начала андрогенной депривационной терапии (АДТ) до первой дозы апалутамида или плацебо. Все пациенты, за исключением одного в группе плацебо, имели общесоматический статус по шкале Восточной объединенной онкологической группы (ECOG PS) 0 или 1 на момент начала исследования. Среди пациентов, досрочно прекративших лечение в рамках исследования (N = 271 плацебо и N = 170 Эрлеада), наиболее распространенной причиной досрочного прекращения лечения в обеих группах было прогрессирование заболевания. Большая доля (73 %) пациентов, получавших плацебо, получала последующую противоопухолевую терапию по сравнению с пациентами, получавшими препарат Эрлеада (54 %).

Основными критериями эффективности исследования были общая выживаемость (ОВ) и выживаемость без прогрессирования при рентгенологическом исследовании (рВБП). Результаты оценки эффективности в исследовании TITAN приведены в таблице 4-9 и на рисунках 4-5 и 4-6.

Таблица 4‑9. Краткий обзор результатов оценки эффективности – популяция в соответствии с назначенным лечением с мГЧРПЖ (TITAN).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Конечная точка** | **Эрлеада**  **N=525** | **Плацебо**  **N=527** |
| **Первичная общая выживаемостьa** | | |
| Случаи смерти (%) | 83 (16 %) | 117 (22 %) |
| Медиана, месяцы (95 % ДИ) | НПО (НПО, НПО) | НПО (НПО, НПО) |
| Отношение рисков (95 % ДИ)b | 0,671 (0,507; 0,890) |  |
| Значение pc | 0,0053 |  |
| **Обновленная общая выживаемостьd** | | |
| Случаи смерти (%) | 170 (32 %) | 235 (45 %) |
| Медиана, месяцы (95 % ДИ) | НПО (НПО, НПО) | 52 (42, НПО) |
| Отношение рисков (95 % ДИ)b | 0,651 (0,534; 0,793) |  |
| Значение pc,e | <0,0001 |  |
| **Рентгенографическая выживаемость без прогрессирования** | | |
| Прогрессирование заболевания или смерть (%) | 134 (26 %) | 231 (44 %) |
| Медиана, месяцы (95 % ДИ) | НПО (НПО, НПО) | 22,08 (18,46; 32,92) |
| Отношение рисков (95 % ДИ)b | 0,484 (0,391; 0,600) |  |
| Значение pc | <0,0001 |  |
| **Примечание:**  a Основано на ранее указанном промежуточном анализе с медианой периода последующего наблюдения 22 месяца.  b Отношение рисков взято из стратифицированной модели пропорциональных рисков. Отношение рисков < 1 свидетельствует в пользу активной терапии.  c Значение p получено из логрангового критерия со стратификацией по индексу Глисона при постановке диагноза (≤ 7 или > 7), региону (СА/ЕС или другие страны) и предшествующему применению доцетаксела (да или нет).  d Медиана периода последующего наблюдения составила 44 месяца.  e Данное значение p является номинальным и не используется для формального статистического тестирования.  НПО = не поддается оценке. | | |

Статистически значимое увеличение показателей ОВ и рВБП было показано у пациентов, рандомизированных в группу препарата Эрлеада, по сравнению с пациентами, рандомизированными для получения плацебо, в ходе первичного анализа. Обновленный анализ ОВ был проведен во время итогового анализа исследования, когда было зарегистрировано 405 смертей при медиане периода последующего наблюдения 44 месяца. Результаты этого обновленного анализа соответствовали результатам предварительно указанного промежуточного анализа. Увеличение ОВ было продемонстрировано даже несмотря на то, что 39 % пациентов, получавших плацебо, были переведены на лечение препаратом Эрлеада, при этом медиана лечения данным препаратом составила 15 месяцев.

Последовательное увеличение рВБП наблюдалось во всех подгруппах пациентов, включая объемное и необъемное заболевание, стадию метастазирования на момент постановки диагноза (M0 или M1), предшествующее применение доцетаксела (да или нет), возраст (< 65, ≥ 65 или ≥ 75 лет), исходный уровень ПСА выше медианы (да или нет), а также количество поражений костей (≤ 10 или > 10).

Последовательное увеличение ОВ наблюдалось во всех подгруппах пациентов, включая объемное и необъемное заболевание, стадию метастазирования на момент постановки диагноза (M0 или M1) и индекс Глисона на момент постановки диагноза (≤ 7 и > 7).

Рисунок 4‑5. График Каплана-Мейера для обновленной общей выживаемости (ОВ); популяция в соответствии с назначенным лечением с мГЧРПЖ (TITAN).

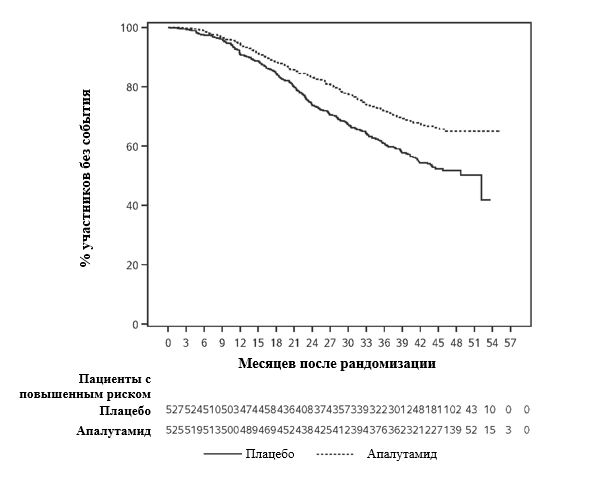
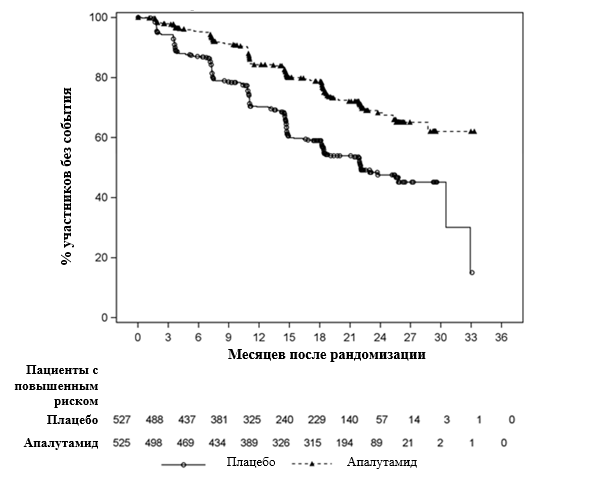
****

Рисунок 4‑6. График Каплана-Мейера для рентгенографической выживаемости без прогрессирования (рВБП); популяция в соответствии с назначенным лечением с мГЧРПЖ (TITAN).

****

Лечение препаратом Эрлеада статистически значимо замедляло необходимость в начале цитотоксической химиотерапии (ОР = 0,391, ДИ = 0,274; 0,558; р < 0,0001), что приводило к снижению риска на 61 % у пациентов, получавших лечение, по сравнению с группой плацебо.

#### Применение у детей

Европейское агентство лекарственных средств освободило от обязательства по предоставлению результатов исследований препарата Эрлеада во всех подгруппах педиатрической популяции при распространенном раке предстательной железы. Соответствующего применения апалутамида в педиатрической популяции не существует.

### Клиническая безопасность

Безопасность апалутамида была установлена в 2 рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях III фазы, исследовании ARN-509-003 (нмКРРПЖ) и 56021927PCR3002 (мГЧРПЖ).

Наиболее частыми побочными реакциями являются утомляемость (26%), кожная сыпь (26% любой степени и 6% степени 3 или 4), артериальная гипертензия (22%), приливы жара (18%), артралгия (17%), диарея (16%), падение (13%) и снижение веса (13%). Другие важные побочные реакции включают переломы (11%) и гипотиреоз (8%). [1]

В ходе постмаркетингового наблюдения часто наблюдаемыми НЯ у пациентов, получавших апалутамид, были сыпь, утомляемость, диарея, приливы жара, падение, снижение массы тела, артериальная гипертензия. Наиболее значимым системно-органным классом (СОК) были «нарушения кожи и подкожной клетчатки», которые в основном состояли из дерматологических нежелательных явлений. Дополнительные НЯ, наблюдаемые при значительном сигнале, включают лихеноидный кератоз, увеличение количества эозинофилов, бактериальную пневмонию, туберкулез легких, гидронефроз. [2]

#### Влияние на электрофизиологию сердца

Влияние апалутамида в дозе 240 мг один раз в сутки на интервал QTc оценивали у 45 пациентов с КРРПЖ в исследовании с акцентом на QT. В равновесном состоянии наибольшее ΔQTcF составляло 12,4 мс, а верхняя граница сопутствующего 90 % ДИ - 16,0 мс. Во всех временных точках ΔQTcF и верхние границы сопутствующих 90 % ДИ были ниже порогового значения в 20 мс.

ФК/ФД анализ показал зависимое от концентрации удлинение интервала ΔQTcF и спрогнозировал увеличение на 13,81 мс при средней Cmax 5,95 мкг/мл в равновесном состоянии с верхней границей двустороннего 90 % ДИ 17,85 мс.

Значимой разницы (т. е. более 20 мс) между средним изменением интервала ΔQT относительно исходного уровня у пациентов с КРРПЖ, получавших апалутамид в дозе 240 мг один раз в сутки, не наблюдалось. Однако следует принимать во внимание, что верхняя граница 95 % одностороннего ДИ эффекта удлинения интервала QTc превышает 10 мс. Это не означает, что препарат обладает проаритмическим действием. Рекомендуется дальнейшее электрокардиографическое наблюдение в исследованиях поздней фазы. Согласно руководству ICH E14 – вопросы и ответы (EMA/CHMP/ICH/310133/2008), вопрос 9, если в исследовании QT имели место положительные наблюдения (95 % односторонний ДИ эффекта удлинения интервала QTc > 10 мс) при терапевтической дозе со средним удлинением < 20 мс, в дальнейших клинических исследованиях III фазы рекомендовалось интенсивное наблюдение за пациентами. Хотя в базовом исследовании интенсивный мониторинг не проводился, 100 пациентов были включены в анализ удлинения интервала QT, и ни у 1 пациента интервал QTc не превышал 480 мс, и удлинения интервала QTc по сравнению с исходным уровнем > 30 не наблюдалось. У 2 пациентов была выявлена желудочковая тахикардия, у 13 пациентов – обморок.

#### Кожные проявления

Кожная сыпь, связанная с приемом апалутамида, чаще всего описывалась как макулярная или макулопапулезная. Кожная сыпь включала сыпь, макуло-папулезную сыпь, генерализованную сыпь, крапивницу, зудящую сыпь, макулярную сыпь, конъюнктивит, многоформную эритему, папулезную сыпь, шелушение кожи, генитальную сыпь, эритематозную сыпь, стоматит, лекарственную сыпь, изъязвления во рту, пустулезную сыпь, волдыри, папулы, пемфигоид, эрозии кожи, дерматит и везикулярная сыпь. Побочные реакции в виде кожной сыпи были зарегистрированы у 26% пациентов, принимавших апалутамид. Кожные высыпания 3-й степени тяжести (определяемые как покрывающие > 30% площади поверхности тела) были зарегистрированы при лечении апалутамидом у 6% пациентов. Среднее количество дней до появления кожной сыпи составило 83 дня. У семидесяти восьми процентов пациентов сыпь исчезла в среднем через 78 дней. Используемые лекарственные средства включали кортикостероиды местного применения, пероральные антигистаминные препараты, а 19% пациентов получали системные кортикостероиды. Среди пациентов с кожной сыпью прекращение приема дозы произошло у 28%, а снижение дозы – у 14%. Кожная сыпь рецидивировала у 59% пациентов, прекративших прием препарата. Кожная сыпь привела к прекращению лечения апалутамидом у 7% пациентов, у которых возникла кожная сыпь.

#### Падения и переломы

В исследовании ARN-509-003 переломы были зарегистрированы у 11,7% пациентов, принимавших апалутамид, и у 6,5% пациентов, принимавших плацебо. В обеих группах лечения половина пациентов падала в течение 7 дней до перелома. Падения были зарегистрированы у 15,6% пациентов, принимавших апалутамид, по сравнению с 9,0% пациентов, принимавших плацебо.

#### Ишемическая болезнь сердца и ишемические нарушения мозгового кровообращения

В рандомизированном исследовании (SPARTAN) пациентов с нмКРРПЖ ишемическая болезнь сердца возникла у 4% пациентов, принимавших апалутамид, и у 3% пациентов, принимавших плацебо. В рандомизированном исследовании (TITAN) у пациентов с mHSPC ишемическая болезнь сердца возникла у 4% пациентов, принимавших апалутамид, и у 2% пациентов, принимавших плацебо. В исследованиях SPARTAN и TITAN 6 пациентов (0,5%), принимавших апалутамид, и 2 пациента (0,2%), принимавших плацебо, умерли от ишемической болезни сердца.

В исследовании SPARTAN со средней продолжительностью воздействия апалутамида 32,9 месяцев и плацебо 11,5 месяцев ишемические цереброваскулярные нарушения наблюдались у 4% пациентов, принимавших апалутамид, и у 1% пациентов, принимавших плацебо. В исследовании TITAN ишемические нарушения мозгового кровообращения возникали у одинаковой доли пациентов в группах апалутамида (1,5%) и плацебо (1,5%). В исследованиях SPARTAN и TITAN 2 пациента (0,2%), принимавших апалутамид, и ни один пациент, принимавший плацебо, не умерли от ишемического цереброваскулярного расстройства.

#### Гипотиреоз

Гипотиреоз был зарегистрирован у 8% пациентов, принимавших апалутамид, и у 2% пациентов, принимавших плацебо, на основании оценки уровня тиреотропного гормона (ТТГ) каждые 4 месяца. Нежелательных явлений 3 или 4 степени не наблюдалось. Гипотиреоз возник у 30% пациентов, уже получавших заместительную терапию щитовидной железы в группе апалутамида, и у 3% пациентов в группе плацебо. У пациентов, не получавших заместительную терапию щитовидной железы, гипотиреоз возник у 7% пациентов, принимавших апалутамид, и у 2% пациентов, принимавших плацебо. При наличии клинических показаний следует начать заместительную терапию щитовидной железы или скорректировать дозу.

#### Передозировка

Специфический антидот при передозировке апалутамида неизвестен. В случае передозировки Эрлеаду следует прекратить и принять общие поддерживающие меры до тех пор, пока клиническая токсичность не уменьшится или не исчезнет. Побочных реакций при передозировке пока не наблюдалось, ожидается, что такие реакции будут напоминать уже известные побочные реакции. [3]

### Пострегистрационный опыт применения

В результате анализа отчетов о нежелательных явлениях (НЯ) в отношении апалутамида [4], представленных в FAERS с 1-го квартала 2018 г по 1-й квартал 2022 г., было выявлено, что:

* Наиболее распространенными и часто сообщаемыми НЯ при приеме апалутамида были сыпь, утомляемость, приливы, диарея, падения, снижение аппетита, снижение веса и головокружение. Результаты в основном соответствовали инструкции и клиническим испытаниям. Также было обнаружено, что сыпь наблюдалась чаще, тогда как падения, гипотиреоз и судороги наблюдались лишь у нескольких пациентов.
* Обнаружены некоторые редкие НЯ с высоким отношением шансов репортирования, такие как повышение уровня тестостерона в крови, перфорация двенадцатиперстной кишки и дисфункция правого желудочка. Также обнаружено еще несколько неожиданных НЯ с высоким отношением шансов репортирования, включая лихеноидный кератоз, повышенное количество эозинофилов, бактериальную пневмонию, туберкулез легких, гидронефроз.
* Анализ диспропорции показал, что наиболее распространенными и значимыми СОК для апалутамида были «заболевания кожи и подкожной клетчатки». Интересно, что большинство НЯ относятся к «нарушениям кожи и подкожной клетчатки» и представляют собой дерматологические нежелательные явления (например, сыпь, зуд, гипергидроз). В исследованиях SPARTAN и TITAN сообщалось, что частота кожной сыпи составила 23,8% и 27,1% соответственно, однако, большинство кожных высыпаний были 1-3 степени тяжести и редко приводили к снижению дозы или прекращению лечения. Самая высокая частота дерматологических нежелательных явлений обычно происходит через 1–4 месяца после начала приема апалутамида по показанию РПЖ.
* Боль и утомляемость являются частыми симптомами метастатического РПЖ, тогда как утомляемость также является частым и существенным НЯ при АДТ. Анализ данных по апалутамиду из базы данных FAERs показывает, что утомляемость является часто сообщаемым НЯ (отношение шансов репортирования = 3,17). Апостериорный анализ исследования TITAN показал, что боль и усталость уменьшались или не ухудшались у пациентов с мКРПЖ, получавших апалутамид, по сравнению с плацебо. Анализ показал, что у пациентов замедлилось прогрессирования заболевания, а также сохранилось качество жизни без дополнительной боли или усталости.
* Около 44,15% сообщений о НЯ имели конкретные серьезные последствия, включая начальную или длительную госпитализацию (24,57%) и смерть (16,17%). Факторы риска (такие как вес, возраст, доза) серьезных НЯ были изучены, однако не было достаточной клинической информации для их подтверждения. Кроме того, обнаружено, что большинство сообщений о смерти были связаны с сердечно-сосудистыми и цереброваскулярными заболеваниями (сгруппированный термин, включающий различные события), за исключением сообщений, связанных с прогрессированием рака.

## Список литературы

1. SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS: Apalutamide. Доступно на: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/erleada-epar-product-information\_en.pdf
2. Fang Z, Xu Z, Zhu W, Yu M, Ji C. A real-world disproportionality analysis of apalutamide: data mining of the FDA adverse event reporting system. Front Pharmacol. 2023 Jun 5;14:1101861. doi: 10.3389/fphar.2023.1101861. PMID: 37342589; PMCID: PMC10277739.
3. EMA. CHMP assessment report: Erleada, 15 November 2018. Доступно на: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/erleada-epar-public-assessment-report\_en.pdf
4. Fang Z, Xu Z, Zhu W, Yu M, Ji C. A real-world disproportionality analysis of apalutamide: data mining of the FDA adverse event reporting system. Front Pharmacol. 2023 Jun 5;14:1101861. doi: 10.3389/fphar.2023.1101861. PMID: 37342589; PMCID: PMC10277739.

# ОБСУЖДЕНИЕ ДАННЫХ И ИНСТРУКЦИИ ДЛЯ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ

## Обсуждение данных доклинических исследований

Так как препарат DT-APL (АО «Р-Фарм», Россия) представляет собой воспроизведенный препарат апалутамида, который полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего вещества и основных вспомогательных веществ, лекарственной форме и дозировке референтному препарату Эрлеада, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 60 мг (ООО «Джонсон & Джонсон», Россия), ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата. Для прогнозирования токсического действия, планируемого к регистрации и коммерческому выпуску препарата DT-APL, были проанализированы данные исследований по изучению фармакологии и токсикологии оригинального препарата апалутамида. Поскольку лекарственный препарат DT-APL является воспроизведенным препаратом, собственные доклинические исследования не проводились.

Для изучения апалутамида было проведено большое количество доклинических исследований. Эти исследования включали серию исследований как *in vitro*, так и *in vivo*, в результате которых были хорошо изучены фармакодинамические, фармакокинетические и токсикологические свойства апалутамида.

Апалутамид – пероральный селективный ингибитор АР, который непосредственно связывается с лигандсвязывающим доменом АР. Апалутамид предотвращает ядерную транслокацию АР, ингибирует связывание ДНК и препятствует АР-опосредованной транскрипции – механизм, отличный от такового антиандрогена первого поколения бикалутамида. Апалутамид (IC50=16 нМ) связывает АР с аффинностью в 7-10 раз большей, чем бикалутамид (медиана IC50=160 нМ), и конкурирует за тот же сайт связывания в лигандсвязывающем кармане рецептора.

Экспозиция (как Cmax, так и AUC) после многократного введения была ниже, чем после однократного введения у мышей, однако после многократного введения была очевидной кумуляция апалутамида, M3 и M4 у крыс и собак. У собак концентрации были одинаковыми на 28, 91, 182 и 273-й дни, т. е. равновесное состояние было достигнуто к 28-му дню. Пиковые концентрации М3 и М4 в плазме крови достигались позже у мышей (24-48 часов) и собак (21-72 часа) по сравнению с пиковыми концентрациями апалутамида в плазме крови (2-8 часов). Однако максимальные концентрации апалутамида, M3 и M4 в плазме крови достигались у крыс через 8-12 часов после введения препарата. Апалутамид широко распределялся во всем организме с максимальными концентрациями в большинстве тканей через 4-12 часов после введения. Радиоактивность была наибольшей в брюшной полости и буром жире, печени, коре почек и продолговатом мозге, коре надпочечников, поджелудочной железе и гардеровой железе и наименьшей в хрусталике глаза, головном мозге и поверхности костей. Свободные фракции апалутамида и М3 в образцах плазмы крови составляли соответственно 8,2 % и 9,4 % у мышей, 7,2 % и 8,6 % у крыс, 6,3 % и 8,2 % у собак, 11,4 % и 13,2 % у кроликов. Распределение апалутамида в крови было сопоставимым с таковым М3 у всех видов, причем большинство соединений связывалось с белками плазмы (от 0,50 до 0,685), а также значительная часть распределялась в клетках крови (от 0,285 до 0,424). Апалутамид и метаболит М3 в основном связывались с сывороточным альбумином человека (HSA). Апалутамид подвергается интенсивному метаболизму у крыс, собак и человека. Апалутамид выводился с мочой в количестве лишь 1-3 %, с калом – 2-8 %. Пути метаболизма апалутамида у крыс, собак и человека сопоставимы. У человека основным путем выведения апалутамида является путь выведения с мочой (64,2 %). Однако у крыс апалутамид выводится в основном с калом (58,2 %), а экскреция апалутамида у собак делится поровну между мочой и калом. На M4 приходится большая часть радиоактивности, выделяемой с мочой (крысы, собаки и человек), калом (крысы и собаки) и желчью у крыс, таким образом, N-деметилирование N-метилбензамидной молекулы до амида (M3) с последующим гидролизом амида до карбоновой кислоты (M4) и прямым амидным гидролизом N-метилбензамидной молекулы до M4 является основным путем метаболического выведения исходного препарата.

Токсикологическая программа исследования апалутамида включала исследования токсичности при однократном и многократном введении, исследования генотоксичности и другие специфические токсикологические тесты.

МПД апалутамида после однократного перорального введения самцам животных превысила самую высокую из изученных однократных доз, т. е. > 2000 мг/кг у самцов крыс и > 40 мг/кг у самцов и самок собак. МПД апалутамида после однократного перорального введения составила 100 мг/кг у самцов и самок мышей. Не наблюдалось летальности или сильной токсичности после однократного перорального введения препарата в дозировке 2000 мг/кг (предельный тест) у крыс.

Исследования токсичности многократных доз проводились у крыс в течение 14 дней, 28 дней с 14-дневным периодом восстановления, 13 недель с 30-дневным периодом восстановления и 26 недель с/без 2-месячным периодом восстановления. Также исследования токсичности многократных доз проводились у собак в течение 28 дней с 28-дневным периодом восстановления, 13 недель с 60-дневным восстановительным периодом, 39 недель и 13 недель с 1-месячным периодом восстановления. В исследованиях при многократном введении смертность, обусловленная исследуемым препаратом, наблюдалась после многократного введения доз ≥ 250 мг/кг/сут у крыс, ≥ 25 мг/кг/сут у самцов собак и 20 мг/кг/сут у самок собак. NOAEL у крыс варьировался от <25 мг/кг/сут до 150 мг/кг/сут. NOAEL у собак составил от <2,5 мг/кг/сут до 10 мг/кг/сут. Апалутамид воздействовал на мужскую репродуктивную систему, гипофиз, надпочечники и тимус при дозах ≥ 25 мг/кг/сут у крыс и/или ≥ 2,5 мг/кг/сут у собак. Уровень холестерина в сыворотке крови повышался в зависимости от дозы в исследованиях у крыс (до 3 раз) и в меньшей степени у собак (до 1,7 раза). В исследованиях на крысах неизменно наблюдалось увеличение числа лейкоцитов, особенно лимфоцитов, и уменьшение массы эритроцитов. В более длительных исследованиях (≥ 3 месяцев) уровень фибриногена у крыс при дозах ≥ 25 мг/кг был повышен. В исследованиях на крысах наблюдалось повышение сывороточного уровня общего белка, альбумина, глобулина, азота мочевины, креатинина, триглицеридов, ЛПВП, ЛПНП и глюкозы при дозах ≥ 25 мг/кг. Другие изменения гематологических показателей и параметров сыворотки крови не наблюдались стабильно на протяжении всех исследований и в основном отмечались при высоких дозах (150 мг/кг) в более коротких исследованиях с многократным введением (≤ 28 дней). Другим органом-мишенью токсичности после длительного применения апалутамида является печень, о чем свидетельствует дозозависимое увеличение массы печени и/или обратимая гепатоцеллюлярная гипертрофия у крыс и гиперплазия желчных протоков/овальных клеток у самцов собак, наблюдаемая после 39 недель введения препарата. Изменения щитовидной железы наблюдались в ходе 28-дневного исследования у самцов крыс и 26-недельного исследования у самок крыс. Профиль токсичности апалутамида в целом был одинаковым во всех исследованиях с большим количеством органов-мишеней у крыс по сравнению с собаками.

## Обсуждение данных клинических исследований

Так как препарат DT-APL (АО «Р-Фарм», Россия), разработанный партнером АО «Р-Фарм» BDR Pharmaceuticals International Pvt Ltd, Индия представляет собой воспроизведенный препарат апалутамида, который полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего вещества и основных вспомогательных веществ, лекарственной форме и дозировке референтному препарату апалутамида Эрлеада, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 60 мг (ООО «Джонсон & Джонсон», Россия), ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата. Клинических исследований препарата DT-APL на данный момент не проводилось.

Оригинальный препарат апалутамида Эрлеада был зарегистрирован в РФ 16.09.2019. Апалутамид – пероральный селективный ингибитор андрогенных рецепторов (АР), применяющийся для лечения неметастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы (РПЖ) с высоким риском метастазов и метастатического гормоночувствительного РПЖ в комбинации с андроген депривационной терапией (АДТ).

Эффективность и безопасность апалутамида были установлены в крупных ориентировочных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследованиях SPARTAN (NCT01946204) и TITAN (NCT02489318) на пациентах с метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы (мГРЧПЖ) и неметастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы. Они подтвердили, что добавление апалутамида к АДТ продлевает выживаемость без метастазов и общую выживаемость, поддерживает качество жизни, связанное со здоровьем, а профиль безопасности существенно не отличается от группы плацебо.

Безопасность и переносимость апалутамида были установлены в дозах до 480 мг в сутки, что обеспечивает дополнительный предел безопасности для дозы 240 мг один раз в сутки. Выбор дозы 240 мг (4 таблетки по 60 мг) с возможным снижением с учетом безопасности и переносимости был должным образом обоснован для пациентов с НМ-КРРПЖ с учетом оценки влияния экспозиции апалутамида на биомаркеры, данные о безопасности и эффективности. Тактика снижения дозы была надлежащим образом разъяснена заявителем.

Всасывание апалутамида после приема внутрь происходит быстро, Cmax составляет 3-5 часов после приема в форме таблеток. Среднее значение V/F в исследовании с однократным применением у здоровых мужчин варьировало от 250 до 296 л. Согласно анализу популяционной ФК, Vss составлял 276 л у пациентов с КРРПЖ после многократного приема внутрь. Данные *in vitro* показали активное связывание с белками как апалутамида (96 %), так и основного метаболита плазмы крови (N-десметиловый метаболит 95 %). В исследовании баланса масс после однократного применения апалутамида параллельно с исходным препаратом были идентифицированы два основных метаболита плазмы крови: N-десметиловый метаболит и неактивный метаболит карбоновой кислоты. Исследования *in vitro* показали, что апалутамид метаболизируется главным образом при участии цитохрома Р450 (CYP) 2C8 и CYP3A4 с образованием N-десметилапалутамида. N-десметилапалутамид затем метаболизируется карбоксилэстеразой до неактивного метаболита карбоновой кислоты JNJ-56142021. Апалутамид в основном выводится печенью, а почечная экскреция неизмененного препарата низкая (1,2 % от дозы). Клиренс апалутамида после приема внутрь составлял 1,31 л/ч после однократного применения, увеличиваясь до 2,04 л/ч в равновесном состоянии в результате аутоиндукции. Средний конечный период полувыведения у пациентов в равновесном состоянии составляет 3 дня. При ежедневном приеме кумуляция апалутамида считается примерно 5-кратной. Метаболиты апалутамида выводятся в основном с мочой.

В регистрационных исследованиях апалутамида приняло участие в общей сложности 2259 пациентов. В исследовании TITAN пациенты с метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы (мГРЧПЖ) как крупного, так и небольшого объема получали апалутамид в дозе 240 мг один раз в сутки, либо плацебо один раз в сутки. Основными критериями эффективности были общая выживаемость (ОВ) и выживаемость без прогрессирования при рентгенологическом исследовании (рВБП). Статистически значимое увеличение показателей ОВ и рВБП было показано у пациентов, рандомизированных в группу препарата Эрлеада, по сравнению с пациентами, рандомизированными для получения плацебо, в ходе первичного анализа. Последовательное увеличение рВБП и ОВ наблюдалось во всех подгруппах пациентов. В исследовании SPARTAN пациенты с неметастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (нмКРРПЖ) как крупного, так и небольшого объема получали апалутамид в дозе 240 мг один раз в сутки в комбинации с андрогенной депривационной терапией (АДТ) (медикаментозная кастрация или предшествующая хирургическая кастрация), либо плацебо с АДТ в многоцентровом двойном слепом клиническом исследовании (исследование ARN-509-003). Выживаемость без метастазов (ВБМ) была первичной конечной точкой, определяемой как время от рандомизации до появления первых признаков подтвержденного BICR отдаленного метастазирования в кости или мягкие ткани, или наступления смерти по любой причине, в зависимости от того, что произошло раньше. Лечение препаратом Эрлеада значительно улучшило показатели ВБМ. Препарат Эрлеада снижал относительный риск отдаленных метастазов или смерти на 70 % по сравнению с плацебо. Медиана ВБМ для препарата Эрлеада составила 41 месяц, для плацебо – 16 месяцев. Последовательное увеличение ВБМ при применении препарата Эрлеада наблюдалось во всех ранее определенных подгруппах, включая возраст, расу, регион мира, узловой статус, количество предшествующих линий гормональной терапии, исходный уровень ПСА, время удвоения ПСА, исходный статус по шкале ECOG и использование препаратов, направленных на сохранение кости. Принимая во внимание все данные, пациенты, получавшие препарат Эрлеада и АДТ, имели значительное улучшение по сравнению с теми, кто получал только АДТ, согласно вторичным конечным точкам времени до метастазирования, выживаемости без прогрессирования (ВБП), времени до прогрессирования симптомов, общей выживаемости (ОВ), времени до начала цитотоксической химиотерапии. Лечение препаратом Эрлеада снижало риск прогрессирования симптомов на 43 % по сравнению с плацебо. Лечение препаратом Эрлеада значительно снижало риск смерти на 22 % по сравнению с плацебо, значительно снижало риск начала цитотоксической химиотерапии на 37 % по сравнению с плацебо. ВБП-2, определяемая как время до наступления смерти или прогрессирования заболевания по данным ПСА, рентгенографического или симптоматического прогрессирования во время или после первой последующей терапии, была более длительной у пациентов, получавших препарат Эрлеада, по сравнению с теми, кто получал плацебо. Результаты продемонстрировали снижение риска ВБП-2 на 44 % при терапии препаратом Эрлеада по сравнению с плацебо. Добавление препарата Эрлеада к АДТ не оказывало отрицательного влияния на общее качество жизни, связанное со здоровьем, и небольшая, но клинически незначимая разница в изменении по сравнению с исходным уровнем в пользу препарата Эрлеада наблюдалась при функциональной оценке терапии рака предстательной железы (FACT-P) и подшкал.

Наиболее распространенными НР при приеме апалутамида являются утомляемость (26%), кожная сыпь (26 % любой степени и 6% 3 или 4 степени), гипертензия (22%), приливы (18%), артралгия (17%), диарея (16%), падения (13%) и снижением массы тела (13%). Другими важными нежелательными реакциями являются переломы (11%) и гипотиреоз (8%). В ходе постмаркетингового наблюдения часто наблюдаемыми НЯ у пациентов, получавших апалутамид, были сыпь, утомляемость, диарея, приливы жара, падение, снижение массы тела, артериальная гипертензия. Наиболее значимым системно-органным классом (СОК) были «нарушения кожи и подкожной клетчатки», которые в основном состояли из дерматологических нежелательных явлений. Дополнительные НЯ, наблюдаемые при значительном сигнале, включают лихеноидный кератоз, увеличение количества эозинофилов, бактериальную пневмонию, туберкулез легких, гидронефроз.

**Оценка пользы**

Медицинской пользы от участия в исследовании для участников (здоровых добровольцев) не ожидается, за исключением подробного медицинского обследования.

**Оценка риска**

Риск применения испытуемого препарата DT-APL, как и оригинального препарата Эрлеада, ассоциирован, прежде всего, с перечисленными ниже реакциями (информация собрана на основании данных литературы, в которых представлены результаты клинических исследований применения апалутамида).

Побочные реакции, наблюдавшиеся в ходе клинических исследований, перечислены ниже по категориям частоты. Частоты определены как: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100 - <1/10); нечасто (≥1/1000 - <1/100); редко (≥1/10000- <1/1000); очень редко (<1/10000) и частота не установлена (нельзя установить на основании доступных данных).

В каждой частотной группе нежелательные эффекты представлены в порядке убывания серьезности.

Таблица 5‑1. Побочные реакции, выявленные в клинических исследованиях.

| **Класс системы органов** | **Нежелательная реакция и частотаa** |
| --- | --- |
| Нарушения со стороны эндокринной системы | Частые: гипотиреозb |
| Нарушения со стороны обмена веществ и питания | Очень частые: сниженный аппетит  Частые: гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия |
| Нарушения со стороны нервной системы | Частые: дисгевзия, ишемические цереброваскулярные нарушенияc  Нечастые: судорогиd (см. *Особые указания*) |
| Нарушения со стороны сердца | Частые: ишемическая болезнь сердцаe  Частота неизвестна: удлинение интервала QT (см. *Особые указания, Взаимодействие с другими лекарственными средствами*) |
| Нарушения со стороны сосудов | Очень частые: приливы, гипертензия |
| Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта | Очень частые: диарея |
| Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей | Очень частые: кожная сыпьf  Частые: зуд, алопеция  Частота неизвестна: DRESS-синдромg, h, синдром Стивенса-Джонсона/токсический эпидермальный некролизg, h |
| Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани | Очень частые: переломi, артралгия  Частые: мышечный спазм |
| Общие расстройства и нарушения в месте введения | Очень частые: утомляемость |
| Лабораторные и инструментальные данные | Очень частые: снижение массы тела |
| Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций | Очень частые: случаи падения |
| **Примечание:**  a  Представленная частота нежелательных реакций основана на данных плацебо-контролируемого периода клинических исследований  b Включает гипотиреоз, повышение тиреотропного гормона в крови, снижение тироксина, аутоиммунный тиреоидит, снижение уровня свободного тироксина, снижение уровня трийодтиронина  c Включает транзиторную ишемическую атаку, острое нарушение мозгового кровообращения, расстройство мозгового кровообращения, ишемический инсульт, артериосклероз сонной артерии, стеноз сонной артерии, гемипарез, лакунарный инфаркт, лакунарный инсульт, тромботический инфаркт головного мозга, сосудистую энцефалопатию, инфаркт мозжечка, церебральный инфаркт и церебральную ишемию  d Включает прикусывание языка  e Включает стенокардию, нестабильную стенокардию, инфаркт миокарда, острый инфаркт миокарда, окклюзию коронарной артерии, стеноз коронарной артерии, острый коронарный синдром, артериосклероз коронарной артерии, аномалии при проведении сердечного стресс-теста, повышение уровня тропонина, ишемию миокарда  f См. «Кожная сыпь» в разделе «Описание отдельных нежелательных реакций»  g Нежелательные реакции, выявленные в пострегистрационном периоде  h См. «Особые указания»  i Включает перелом ребра, перелом позвонка поясничного отдела позвоночника, компрессионный перелом позвоночника, перелом позвоночника, перелом стопы, перелом тазобедренного сустава, перелом плечевой кости, перелом позвонка грудного отдела позвоночника, перелом верхней конечности, перелом крестца, перелом руки, перелом лонной кости, перелом вертлужной впадины, перелом лодыжки, компрессионный перелом, перелом хрящевой части ребра, перелом лицевой кости черепа, перелом нижней конечности, остеопоротический перелом, перелом костей запястья, отрывной перелом, перелом малоберцовой кости, перелом копчиковой кости, перелом костей таза, перелом лучевой кости, перелом грудины, стрессовый перелом, травматический перелом, перелом шейного отдела позвоночника, перелом шейки бедра, перелом большеберцовой кости. См. ниже *Падения и переломы* | |

Данных о случаях прекращении участия здоровых добровольцев в КИ по причине НЯ в открытых литературных источниках не представлено.[[1]](#footnote-1)

В исследовании по протоколу № CL021153255 каждый доброволец получит по 1 приему апалутамида в разовой дозе 60 мг в составе или исследуемого препарата, или препарата сравнения. Отличия профиля безопасности у здоровых добровольцев и пациентов для препарата не описаны. Таким образом, предполагается, что нежелательные явления будут соответствовать профилю безопасности апалутамида и характеризоваться преимущественно легкой или умеренной степенью выраженности.

В настоящем исследовании предусмотрено включение здоровых добровольцев только мужского пола.

Прием лекарственных препаратов, характеризующихся известным взаимодействием с апалутамидом, в исследовании будет запрещен.

В связи с приведенными аргументами риск развития нежелательных явлений для здоровых добровольцев будет минимальным.

## Инструкции для исследователя

### Показания к применению

Апалутамид показан для лечения взрослых мужчин с:

* неметастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (РПЖ) с высоким риском метастазов;
* метастатическим гормоночувствительным РПЖ в комбинации с андроген депривационной терапией (АДТ).

### Противопоказания

* Женщины детородного возраста, беременные женщины
* Повышенная чувствительность к действующему веществу или любому вспомогательному веществу препарата
* Детский возраст до 18 лет
* Тяжелое нарушение функции почек и печени

**С осторожностью:**

У пациентов с риском развития судорог или с судорогами в анамнезе, с риском падений и переломов; совместное применение с препаратами-субстратами ферментов CYP3A4 (например, дарунавир, фелодипин, мидазолам, симвастатин), CYP2C19 (например, диазепам, омепразол), CYP2C9 (например, варфарин, фенитоин), УДФ-глюкуронозилтрансферазы (UGT) (например, левотироксин, вальпроевая кислота), с препаратами-субстратами транспортеров P-гликопротеина (P-gp) (например, колхицин, дабигатран этексилат, дигоксин), белка резистентности рака молочной железы (BCRP) или транспортного полипептида органического аниона 1B1 (ОАTP1B1) (например, лапатиниб, метотрексат, розувастатин, репаглинид), с антикоагулянтом, метаболизируемым CYP2C9 (таким как варфарин или аценокумарол); у пациентов с клинически значимыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, возникшими в течение последних 6 месяцев; у пациентов с удлиненным интервалом QT в анамнезе или соответствующими факторами риска, а также у пациентов, получающих сопутствующие лекарственные препараты, которые могут удлинять интервал QT (см. Особые указания).

### Применение при беременности и в период грудного вскармливания

**Беременность**

Апалутамид не должен применяться при беременности и в случае возможности ее возникновения. Информация о механизме действия позволяет предполагать, что прием апалутамида во время беременности может неблагоприятно отразиться на состоянии плода. Данных об использовании апалутамида в период беременности недостаточно. Исследований влияния препарата апалутамида на репродуктивную функцию и развитие плода у животных не проводилось.

**Контрацепция**

Апалутамид может оказывать повреждающее действие на развивающийся плод. Пациенты, имеющие половые контакты со способными к деторождению партнершами, должны использовать высокоэффективные методы контрацепции на протяжении всего лечения, а также в течение 3 месяцев после приема последней дозы препарата.

**Период грудного вскармливания**

Неизвестно, проникает ли апалутамид или его метаболиты в грудное молоко, оказывает ли он воздействие на здоровье детей при грудном вскармливании или на выработку молока матерью.

**Фертильность**

В исследовании на животных показано, что апалутамид может снизить фертильность у мужчин с активной репродуктивной функцией.

### Способ применения и дозы

Препарат должен назначаться и применяться под регулярным наблюдением врача, имеющего опыт лечения онкологических заболеваний, и в специализированных отделениях.

Рекомендуемая доза апалутамида составляет 240 мг (4 таблетки по 60 мг), препарат принимают внутрь один раз в день. Таблетки следует проглатывать целиком. Апалутамид можно принимать независимо от приема пищи. В период лечения пациентам, которым не была проведена хирургическая кастрация, необходимо выполнять медикаментозную кастрацию аналогом гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГА).

**Альтернативный способ применения**

Для пациентов, которым трудно глотать таблетки целиком, рекомендуемую дозу таблеток апалутамида можно смешать со 120 мл яблочного пюре. Не раздавливайте таблетки. Перемешайте яблочное пюре после добавления таблеток, а также через 15 минут и 30 минут для того, чтобы таблетки полностью диспергировались (хорошо были перемешаны с пюре, и не осталось никаких остатков таблетки). С помощью ложки сразу же проглотите смесь. Промойте контейнер для смеси с 60 мл воды и немедленно выпейте содержимое. Повторите этот этап еще раз, чтобы гарантированно принять полную дозу. Смесь следует употреблять в течение одного часа после приготовления.

**Коррекция дозы**

Если у пациента отмечается токсичность ≥ 3 степени или непереносимость, следует приостановить прием до тех пор, пока симптоматика не улучшится до степени ≤ 1 или исходного уровня, затем следует возобновить прием в той же дозе или, при необходимости, в сниженной дозе (180 или 120 мг).

**Пропуск дозы**

Если пациент пропустил дозу, ее необходимо принять как можно быстрее в этот же день; на следующий день следует соблюдать обычный режим приема. Пациенту не следует принимать дополнительное количество таблеток для коррекции пропущенной дозы.

**Отдельные группы пациентов**

***Дети до 18 лет***

Безопасность и эффективность апалутамида у детей не установлена.

Нет значимых данных об использовании апалутамида у пациентов в возрасте до 18 лет.

***Пожилые пациенты (65 лет и старше)***

Из 1327 пациентов, получавших апалутамид в клинических исследованиях, 19% были младше 65 лет, 41% были в возрасте от 65 до 74 лет, 40% – 75 лет и старше. Значимых различий по безопасности или эффективности между этими пациентами и пациентами более младшего возраста обнаружено не было.

***Нарушение функции почек***

Специального исследования препарата апалутамида у пациентов с нарушением функции почек не проводилось. Основываясь на данных фармакокинетического анализа в клинических исследованиях у субъектов с кастрационно-резистентным РПЖ и здоровых субъектов, можно утверждать, что не наблюдалось значимых различий в отношении системных уровней у субъектов с изначально наблюдаемым нарушением функции почек легкой или умеренной степени (СКФ от 30 до 89 мл/мин/1,73 м2) по сравнению с субъектами с нормальной функцией почек (СКФ ≥ 90 мл/мин/1,73 м2). Для пациентов с нарушением функции почек легкой и умеренной степени коррекция дозы не требуется. Нет данных для пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени или терминальной почечной недостаточностью (СКФ **≤** 29 мл/мин/1,73 м2).

***Нарушение функции печени***

В специальном исследовании по изучению нарушений функции печени сравнивались системные уровни апалутамида и N-дезметилапалутамида у субъектов с исходным нарушением функции печени легкой или умеренной степени (класс A или B по классификации Чайлда – Пью, соответственно) в сравнении со здоровыми участниками с нормальной функцией печени. Системные уровни апалутамида и N-дезметилапалутамида были сходны у пациентов с нарушением функции печени легкой или умеренной степени по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени. Коррекция дозы у пациентов с нарушением функции печени легкой или умеренной степени не требуется. Данных по пациентам с нарушением функции печени тяжелой степени (класс C по классификации Чайлда – Пью) нет.

### Побочное действие

**Обзор профиля безопасности**

Наиболее распространенными нежелательными реакциями являются: утомляемость (26%), кожная сыпь (26% любой степени и 6% 3 или 4 степени), гипертензия (22%), приливы (18%), артралгия (17%), диарея (16%), падения (13%) и снижение массы тела (13%). Другими важными нежелательными реакциями являются переломы (11%) и гипотиреоз (8%).

Нежелательные реакции, наблюдаемые во время клинических исследований, приведены в таблице ниже и разделены на группы по частоте. По частоте реакции классифицируются следующим образом: очень частые (≥ 1/10); частые (≥ 1/100 – < 1/10); нечастые (≥ 1/1 000 – < 1/100); редкие (≥ 1/10 000 – < 1/1 000); очень редкие (< 1/10 000) и с неизвестной частотой (частота не может быть оценена по имеющимся данным).

В каждой частотной группе нежелательные реакции представлены в порядке уменьшения тяжести.

Таблица 5‑2. Нежелательные реакции, выявленные в клинических исследованиях.

| **Класс системы органов** | **Нежелательная реакция и частотаa** |
| --- | --- |
| Нарушения со стороны эндокринной системы | Частые: гипотиреозb |
| Нарушения со стороны обмена веществ и питания | Очень частые: сниженный аппетит  Частые: гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия |
| Нарушения со стороны нервной системы | Частые: дисгевзия, ишемические цереброваскулярные нарушенияc  Нечастые: судорогиd (см. *Особые указания*) |
| Нарушения со стороны сердца | Частые: ишемическая болезнь сердцаe  Частота неизвестна: удлинение интервала QT (см. *Особые указания, Взаимодействие с другими лекарственными средствами*) |
| Нарушения со стороны сосудов | Очень частые: приливы, гипертензия |
| Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта | Очень частые: диарея |
| Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей | Очень частые: кожная сыпьf  Частые: зуд, алопеция  Частота неизвестна: синдром Стивенса-Джонсона/токсический эпидермальный некролизg, h |
| Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани | Очень частые: переломi, артралгия  Частые: мышечный спазм |
| Общие расстройства и нарушения в месте введения | Очень частые: утомляемость |
| Лабораторные и инструментальные данные | Очень частые: снижение массы тела |
| Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций | Очень частые: случаи падения |
| **Примечание:**  a  Представленная частота нежелательных реакций основана на данных плацебо-контролируемого периода клинических исследований  b Включает гипотиреоз, повышение тиреотропного гормона в крови, снижение тироксина, аутоимунный тиреоидит, снижение уровня свободного тироксина, снижение уровня трийодтиронина  c Включает транзиторную ишемическую атаку, острое нарушение мозгового кровообращения, расстройство мозгового кровообращения, ишемический инсульт, артериосклероз сонной артерии, стеноз сонной артерии, гемипарез, лакунарный инфаркт, лакунарный инсульт, тромботический инфаркт головного мозга, сосудистую энцефалопатию, инфаркт мозжечка, церебральный инфаркт и церебральную ишемию  d Включает прикусывание языка  e Включает стенокардию, нестабильную стенокардию, инфаркт миокарда, острый инфаркт миокарда, окклюзию коронарной артерии, стеноз коронарной артерии, острый коронарный синдром, артериосклероз коронарной артерии, аномалии при проведении сердечного стресс-теста, повышение уровня тропонина, ишемию миокарда  f См. «Кожная сыпь» в разделе «Описание отдельных нежелательных реакций»  g Нежелательные реакции, выявленные в пострегистрационном периоде  h См. «Особые указания»  i Включает перелом ребра, перелом позвонка поясничного отдела позвоночника, компрессионный перелом позвоночника, перелом позвоночника, перелом стопы, перелом тазобедренного сустава, перелом плечевой кости, перелом позвонка грудного отдела позвоночника, перелом верхней конечности, перелом крестца, перелом руки, перелом лонной кости, перелом вертлужной впадины, перелом лодыжки, компрессионный перелом, перелом хрящевой части ребра, перелом лицевой кости черепа, перелом нижней конечности, остеопоротический перелом, перелом костей запястья, отрывной перелом, перелом малоберцовой кости, перелом копчиковой кости, перелом костей таза, перелом лучевой кости, перелом грудины, стрессовый перелом, травматический перелом, перелом шейного отдела позвоночника, перелом шейки бедра, перелом большеберцовой кости. См. ниже *Падения и переломы* | |

**Описание отдельных нежелательных реакций**

***Кожная сыпь***

Кожная сыпь, связанная с применением апалутамида, чаще всего описывалась, как макулярная или макулопапулезная сыпь. Кожная сыпь включает сыпь, макуло-папулезную сыпь, генерализованную сыпь, крапивницу, зудящую сыпь, макулезную сыпь, конъюнктивит, мультиформную эритему, папулезную сыпь, шелушение кожи, сыпь на половых органах, эритематозную сыпь, стоматит, лекарственную сыпь, язвенный стоматит, пустулезную сыпь, волдыри, папулы, пемфигоид, эрозию кожи, дерматит и везикулярную сыпь. Нежелательные реакции в виде кожной сыпи отмечались у 26% пациентов, получавших апалутамид. Сыпь 3 степени тяжести (определенная как покрывающая > 30% всей площади поверхности тела) была отмечена у 6% пациентов.

Медиана дней до появления кожной сыпи составила 83 дня. У 78% пациентов сыпь разрешалась в среднем за 78 дней. Лекарственные средства для коррекции сыпи включали местные формы кортикостероидов, пероральные антигистаминные препараты, и 19% пациентов получали системные кортикостероиды. Среди пациентов с кожной сыпью временно прекратили прием препарата 28% и снизили дозы препарата – 14% (см. Способ применения и дозы – Коррекция дозы). Кожная сыпь рецидивировала у 59% пациентов, у которых препарат был применен повторно после временного прекращения терапии. Прием апалутамида из-за кожной сыпи был прекращен у 7% пациентов.

***Падения и переломы***

В клиническом исследовании ARN-509-003 переломы отмечались у 11,7% пациентов, получавших апалутамид, и у 6,5% пациентов, получавших плацебо. У половины пациентов были зарегистрированы случаи падения в течение 7 дней до перелома в обеих группах лечения. Случаи падения наблюдались у 15,6% пациентов, получавших апалутамид, и у 9,0% пациентов, получавших плацебо.

***Ишемическая болезнь сердца и ишемические цереброваскулярные нарушения***

В рандомизированном исследовании (SPARTAN) пациентов с нмКРРПЖ ишемическая болезнь сердца возникла у 4% пациентов, принимавших апалутамид, и у 3% пациентов, принимавших плацебо. В рандомизированном исследовании (TITAN) у пациентов с mHSPC ишемическая болезнь сердца возникла у 4% пациентов, принимавших апалутамид, и у 2% пациентов, принимавших плацебо. В исследованиях SPARTAN и TITAN 6 пациентов (0,5%), принимавших апалутамид, и 2 пациента (0,2%), принимавших плацебо, умерли от ишемической болезни сердца.

В исследовании SPARTAN с медианой воздействия апалутамида 32,9 месяцев и плацебо 11,5 месяцев, соответственно, ишемические цереброваскулярные нарушения наблюдались у 4% пациентов, принимавших апалутамид, и у 1% пациентов, принимавших плацебо. В исследовании TITAN ишемические цереброваскулярные нарушения встречались у аналогичной доли пациентов в группах апалутамида (1,5%) и плацебо (1,5%). По результатам исследований SPARTAN и TITAN 2 пациента (0,2%), получавших апалутамид, умерли от ишемического цереброваскулярного нарушения, в то время как в группе плацебо ни один пациент не умер вследствие этих явлений.

***Гипотиреоз***

Гипотиреоз, по результатам исследования тиреотропного гормона (ТТГ) через каждые 4 месяца, был зарегистрирован у 8% пациентов, получавших апалутамид, и у 2% пациентов, получавших плацебо. Отсутствовали нежелательные явления 3 или 4 степени тяжести. Развитие гипотиреоза наблюдалось у 30% пациентов, уже получавших заместительную терапию гормонами щитовидной железы, в группе апалутамида и у 3% пациентов в группе плацебо. У пациентов без заместительной гормональной терапии гипотиреоз развивался у 7% пациентов, получавших апалутамид, и у 2% пациентов, получавших плацебо. Заместительную терапию гормонами щитовидной железы или коррекцию дозы препарата необходимо начать при наличии клинических показаний.

### Передозировка

**Симптомы**

Специфический антидот апалутамида отсутствует. При дозе, равной 480 мг 1 раз в сутки (в 2 раза выше рекомендованной суточной дозы), дозолимитирующей токсичности отмечено не было.

**Терапия**

При развитии передозировки необходимо прекратить прием апалутамида и начать общее поддерживающее лечение до уменьшения явлений клинической токсичности или ее разрешения.

### Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Метаболизм апалутамида и образование его активного метаболита, N-десметилапалутамида, опосредованы в равновесном состоянии как изоферментом CYP2C8, так и CYP3A4 в одинаковой степени. Клинически значимых изменений в их общей экспозиции в результате взаимодействия препарата с ингибиторами или индукторами изофермента CYP2C8 или CYP3A4 не ожидается. Апалутамид является индуктором ферментов и переносчиков и может быть причиной увеличения выведения многих широко используемых лекарственных средств.

**Влияние других лекарственных средств на экспозицию апалутамида**

***Ингибиторы изофермента CYP2C8***

Изофермент CYP2C8 играет роль в выведении апалутамида и в образовании его активного метаболита. В исследовании лекарственного взаимодействия наблюдалось снижение Cmax апалутамида на 21% и повышение AUC на 68% при совместном приеме однократной дозы 240 мг апалутамида с гемфиброзилом (мощным ингибитором изофермента CYP2C8). Для активного вещества (суммарного показателя для апалутамида и скорректированного с учетом мощности активного метаболита) Cmax снизилась на 21%, в то время как AUC повысилась на 45%. Нет необходимости в коррекции начальной дозы в случае совместного применения апалутамида с мощным ингибитором изофермента CYP2C8 (например, гемфиброзил, клопидогрел), однако следует рассматривать возможность снижения дозы апалутамида исходя из его переносимости. Предполагается, что слабые или умеренные ингибиторы изофермента CYP2C8 не оказывают влияния на фармакокинетику апалутамида.

***Ингибиторы изофермента CYP3A4***

Изофермент CYP3A4 играет роль в выведении апалутамида и в образовании его активного метаболита. В исследовании лекарственного взаимодействия наблюдалось снижение Cmax апалутамида на 22% с сохранением AUC на прежних уровнях при совместном приеме однократной дозы 240 мг апалутамида с итраконазолом (мощным ингибитором CYP3A4). Для активного вещества (суммарного показателя для апалутамида и скорректированного с учетом мощности активного метаболита) Cmax снизилась на 22% с сохранением AUC на прежнем уровне. Нет необходимости в коррекции начальной дозы в случае совместного применения апалутамида с мощным ингибитором изофермента CYP3A4 (например, кетоконазол, ритонавир, кларитромицин), однако следует рассматривать возможность снижения дозы апалутамида исходя из его переносимости. Предполагается, что слабые или умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4 не оказывают влияния на фармакокинетику апалутамида.

***Индукторы изофермента CYP3A4 или CYP2C8***

Эффекты индукторов изоферментов CYP3A4 или CYP2C8 на фармакокинетику апалутамида в исследованиях *in vivo* не оценивались. Основываясь на результатах исследования по взаимодействию с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 и CYP2C8, индукторы CYP3A4 или CYP2C8, как ожидается, не будут иметь клинически значимых эффектов на фармакокинетику апалутамида и действующего вещества, поэтому при совместном применении апалутамида с индукторами CYP3A4 или CYP2C8 не требуется коррекция дозы.

**Влияние апалутамида на экспозицию других лекарственных средств**

Апалутамид является мощным индуктором ферментов и увеличивает синтез многих ферментов и переносчиков; поэтому ожидается взаимодействие апалутамида со многими распространенными лекарственными средствами, которые являются субстратами ферментов или переносчиков. Снижение их концентрации в плазме может быть существенным и приводить к потере или снижению клинического эффекта. Существует также риск повышенного образования активных метаболитов.

***Влияние апалутамида на ферменты, метаболизирующие лекарственные средства***

Исследования *in vitro* показали, что апалутамид и N-дезметилапалутамид являются умеренными или мощными индукторами изоферментов CYP3A4 и CYP2B6, умеренными ингибиторами изоферментов CYP2B6 и CYP2C8 и слабыми ингибиторами изоферментов CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4. Апалутамид и N-дезметилапалутамид не влияют на изоферменты CYP1A2 и CYP2D6 в терапевтически значимых концентрациях. Влияние апалутамида на субстраты изофермента CYP2B6 не было оценено *in vivo*, и конечный результат в настоящее время неизвестен. Когда субстраты изофермента CYP2B6 (например, эфавиренз) применяются совместно с апалутамидом, должен проводиться контроль за нежелательными реакциями и оцениваться потеря эффективности субстрата, а также может быть необходима корректировка дозы субстрата для поддержания оптимальных концентраций в плазме.

У человека апалутамид является мощным индуктором изоферментов CYP3A4 и CYP2C19 и слабым индуктором изофермента CYP2C9. В исследовании лекарственного взаимодействия с использованием «коктейльного» подхода совместный прием апалутамида с однократным пероральным приемом чувствительных субстратов CYP приводил к снижению AUC мидазолама (субстрата CYP3A4) на 92%, снижению AUC омепразола (субстрата CYP2C19) на 85% и снижению AUC S-варфарина (субстрата CYP2C9) на 46%. Апалутамид не вызывал клинически значимого воздействия на субстрат CYP2C8. Совместный прием апалутамида с лекарственными препаратами, которые метаболизируются в основном изоферментами CYP3A4 (например, дарунавир, фелодипин, мидазолам, симвастатин), CYP2C19 (например, диазепам, омепразол) или CYP2C9 (например, варфарин, фенитоин), может привести к ослаблению действия этих препаратов. По возможности рекомендуется заменить эти препараты, либо осуществлять контроль на предмет снижения их эффективности, если терапию решено продолжать. При совместном приеме апалутамида с варфарином следует контролировать уровень международного нормализованного отношения (МНО).

Индукция изофермента CYP3A4 апалутамидом позволяет предполагать, что УДФ-глюкуронозилтрансферазу (УДФ-ГТ) также можно индуцировать посредством активации ядерного прегнан-Х-рецептора (PXR). Совместный прием апалутамида с препаратами, которые являются субстратами УДФ-ГТ (например, левотироксин, вальпроевая кислота), может привести к снижению системных уровней этих препаратов. При совместном применении апалутамида с субстратами УДФ-ГТ должна оцениваться потеря эффективности субстрата, а также может быть необходима корректировка дозы субстрата для поддержания оптимальных концентраций в плазме.

***Влияние апалутамида на транспортеры лекарственных средств***

Показано, что апалутамид является слабым индуктором P-гликопротеина (P-gp), белка устойчивости к раку молочной железы (BCRP) и полипептида, транспортирующего органический анион 1B1 (OATP1B1). Исследование лекарственного взаимодействия с использованием «коктейльного» подхода показало, что совместный прием апалутамида с однократными пероральными дозами чувствительных субстратов транспортеров привел к снижению AUC фексофенадина (субстрата P-gp) на 30% и снижению AUC розувастатина (субстрата BCRP / OATP1B1) на 41%, но не повлиял на Cmax. Совместный прием препарата апалутамида с препаратами, которые являются субстратами P-gp, BCRP или OATP1B1, может привести к ослаблению действия этих препаратов. При совместном приеме апалутамида с субстратами P-gp, BCRP или OATP1B1 необходимо оценивать потерю эффективности субстрата, а также может быть необходима корректировка дозы субстрата для поддержания оптимальных концентраций в плазме.

Исходя из данных *in vitro*, нельзя исключить ингибирование апалутамидом и его N-дезметиловым метаболитом органического катионного транспортера 2 (OCT2), транспортера органического аниона 3 (OAT3) и белков экструзии лекарственных препаратов и токсинов (MATE). Ингибирования *in vitro* органического анионного транспортера 1 (OAT1) не наблюдалось.

***Аналог гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ)***

У пациентов с метастатическим гормоночувствительным РПЖ, получавших лейпрорелина ацетат (аналог ГнРГ), одновременное применение с апалутамидом не оказывало явного эффекта на экспозицию лейпрорелина в равновесном состоянии.

***Лекарственные препараты, удлиняющие интервал QT***

Поскольку антиандрогенная терапия может способствовать удлинению интервала QT, одновременное применение апалутамида с другими лекарственными препаратами, в отношении которых известно, что они удлиняют интервал QT или способны вызывать возникновение пируэтной тахикардии, такими как антиаритмические препараты класса IA (например, хинидин, дизопирамид) или класса III (например, амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид), метадон, моксифлоксацин, нейролептики (например, галоперидол) и так далее, должно быть тщательно оценено (см. Особые указания).

**Дети**

Исследования по лекарственному взаимодействию проводились только среди взрослых.

### Особые указания

**Судороги**

Апалутамид не рекомендуется пациентам с судорогами в анамнезе или другими предрасполагающими факторами, в частности, черепно-мозговой травмой, недавно перенесенным инсультом (в течение одного года), первичными опухолями головного мозга или метастазами в мозгу. Если на фоне применения апалутамида развиваются судороги, применение препарата должно быть окончательно прекращено. Риск возникновения судорог выше у пациентов, получающих дополнительные препараты, снижающие порог судорожной активности.

В двух рандомизированных исследованиях (SPARTAN и TITAN) судороги отмечались у 0,4% пациентов, получавших апалутамид, и у 0,2% пациентов, получавших плацебо. В этих исследованиях исключались пациенты с судорогами в анамнезе или предрасполагающими факторами к ним.

Клинический опыт возобновления применения апалутамида у пациентов, у которых наблюдались судороги, отсутствует.

**Падения и переломы**

Были отмечены случаи падений и переломов у пациентов, получавших апалутамид (см. *Побочное действие*). Необходимо оценивать риск падений и переломов перед началом применения апалутамида, контролировать состояние пациентов во время лечения, а также необходимо рассмотреть возможность использования специализированных препаратов для костной ткани.

**Ишемическая болезнь сердца и ишемические цереброваскулярные нарушения**

У пациентов, получавших апалутамид, отмечались случаи ишемической болезни сердца и ишемических цереброваскулярных нарушений, включая приводящие к смерти (см. *Побочное действие*). У большинства пациентов были факторы риска ишемической болезни сердца/головного мозга. Пациенты должны находиться под наблюдением на предмет жалоб и симптомов ишемической болезни сердца и ишемических цереброваскулярных нарушений. Контроль факторов риска, таких как гипертензия, сахарный диабет или дислипидемия, должен быть оптимизирован в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи.

**Одновременное применение с другими лекарственными средствами**

Апалутамид является мощным индуктором ферментов и может являться причиной снижения эффективности многих широко используемых лекарственных препаратов (см. Взаимодействие с другими лекарственными средствами). Поэтому до начала лечения апалутамидом следует проанализировать применение сопутствующих лекарственных препаратов. Следует избегать одновременного применения апалутамида с лекарственными средствами, которые являются чувствительными субстратами многих метаболизирующих ферментов или переносчиков, если их терапевтический эффект имеет большое значение для пациента, и, если коррекция дозы не может быть легко выполнена на основе контроля за эффективностью или концентрацией в плазме.

Следует избегать совместного применения апалутамида с варфарином и кумарин-подобными антикоагулянтами. Если апалутамид назначается совместно с антикоагулянтом, метаболизируемым CYP2C9 (таким как варфарин или аценокумарол), следует проводить дополнительный мониторинг международного нормализованного отношения (МНО) (см. Взаимодействие с другими лекарственными средствами).

**Недавно перенесенные сердечно-сосудистые заболевания**

Пациенты с клинически значимыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, возникшими в течение последних 6 месяцев, включая тяжелую/нестабильную стенокардию, инфаркт миокарда, клинически выраженную застойную сердечную недостаточность, артериальные или венозные тромбоэмболические явления (например, тромбоэмболию легочной артерии, нарушение мозгового кровообращения, включая транзиторные ишемические атаки), или клинически значимые желудочковые аритмии, были исключены из клинических исследований. Поэтому безопасность применения апалутамида у этих пациентов не установлена. У пациентов с клинически значимыми сердечно-сосудистыми заболеваниями при назначении апалутамида требуется мониторинг факторов риска, включая гиперхолестеринемию, гипертриглицеридемию или прочие кардиометаболические нарушения (см. *Побочное действие*). Данные патологические состояния следует лечить по необходимости, после начала применения апалутамида, согласно установленному протоколу лечения.

**Антиандрогенная терапия может увеличивать интервал QT**

У пациентов с удлиненным интервалом QT в анамнезе или соответствующими факторами риска, а также у пациентов, получающих сопутствующие лекарственные препараты, которые могут удлинять интервал QT, необходимо оценивать отношение пользы и риска, включая вероятность возникновения пируэтной тахикардии, до начала терапии апалутамидом.

**Синдром Стивена-Джонсона/токсический эпидермальный некролиз**

Постмаркетинговые сообщения о случаях синдрома Стивена-Джонсона/токсического эпидермального некролиза, которые могут быть опасными для жизни или смертельными, наблюдались в связи с лечением апалутамидом с неизвестной частотой (см. *Побочное действие*).

Пациентов следует предупреждать о признаках и симптомах, указывающих на синдром Стивена-Джонсона/токсический эпидермальный некролиз. Если наблюдаются эти симптомы, следует немедленно отменить апалутамид и немедленно обратиться к врачу.

Не допускается возобновление приема апалутамида у пациентов, у которых развился синдром Стивена-Джонсона/токсический эпидермальный некролиз в любое время во время приема апалутамида, следует рассмотреть альтернативное лечение.

### Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Исследования по изучению влияния апалутамида на способность управлять транспортными средствами или работать с механизмами не проводились. Нет сведений, что апалутамид влияет на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Учитывая профиль побочных эффектов, в том числе возникновение судорог, следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятиях другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

# ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Кастрационно-резистентный рак предстательной железы (КРРПЖ) определяется как рак предстательной железы, который прогрессирует, несмотря на кастрационные уровни тестостерона во время лечения аналогом гормона, высвобождающего лютеинизирующий гормон (ЛГРГ), или после двусторонней орхиэктомии. Это заболевание ранее было известно как гормонорезистентный рак предстательной железы, пока исследования не показали, что большинство таких резистентных видов рака сопровождаются типичной гиперэкспрессией АР и могут оставаться чувствительными к более сильным гормональным препаратам, чем те, которые были одобрены в то время (например, антиандрогены первого поколения, такие как флутамид или бикалутамид).

Метастатический гормон-чувствительный рак простаты (мГЧРПЖ) – это состояние, когда рак распространился за пределы простаты в организм, но его можно вылечить с помощью гормональной терапии. Это означает, что мужские половые гормоны, включая андрогены, такие как тестостерон, можно заблокировать или остановить, чтобы замедлить рост рака. Без контроля эти мужские половые гормоны «питают» клетки рака простаты, позволяя им расти. Гормональная терапия, направленная на прекращение выработки гормонов, также называется андрогенной депривационной терапией или АДТ.

Апалутамид был одобрен для лечения неметастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы (нмКРРПЖ) и метастатического кастрационного рака предстательной железы (мКРПЖ) в различных странах. Он одобрен в ЕС и США для лечения взрослых мужчин с метастатическим раком простаты, чувствительным к кастрации. В феврале 2018 года апалутамид получил свое первое глобальное одобрение в США для лечения неметастатического резистентного к кастрации РПЖ (нмКРРПЖ). В Японии апалутамид одобрен и внедрен в клиническую практику для применения для лечения КРРПЖ без отдаленных метастазов и рака предстательной железы с отдаленными метастазами. В России препарат зарегистрирован и используется с 2019 г

Одним из ключевых подходов к лечению КРРПЖ является предотвращение синтеза андрогенов в тканях, включая саму опухоль и метастазы.

Для изучения апалутамида было проведено большое количество доклинических исследований. Эти исследования включали серию исследований как *in vitro*, так и *in vivo*, в результате которых были хорошо изучены фармакодинамические, фармакокинетические и токсикологические свойства апалутамида.

При доклиническом изучении препарата апалутамид было выяснено, что апалутамид в целом хорошо переносится животными. Апалутамид не обладает генотоксическими свойствами.

Эффективность и безопасность апалутамида были установлены в крупных ориентировочных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследованиях SPARTAN (NCT01946204) и TITAN (NCT02489318) на пациентах с метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы (мГРЧПЖ) и неметастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы. Они подтвердили, что добавление апалутамида к АДТ продлевает выживаемость без метастазов и общую выживаемость, поддерживает качество жизни, связанное со здоровьем, а профиль безопасности существенно не отличается от группы плацебо.

В регистрационных исследованиях апалутамида приняло участие в общей сложности 2259 пациентов. В исследовании TITAN пациенты с метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы (мГРЧПЖ) как крупного, так и небольшого объема получали апалутамид в дозе 240 мг один раз в сутки, либо плацебо один раз в сутки. Основными критериями эффективности были общая выживаемость (ОВ) и выживаемость без прогрессирования при рентгенологическом исследовании (рВБП). Статистически значимое увеличение показателей ОВ и рВБП было показано у пациентов, рандомизированных в группу препарата Эрлеада, по сравнению с пациентами, рандомизированными для получения плацебо, в ходе первичного анализа. Последовательное увеличение рВБП и ОВ наблюдалось во всех подгруппах пациентов. В исследовании SPARTAN пациенты с неметастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (нмКРРПЖ) как крупного, так и небольшого объема получали апалутамид в дозе 240 мг один раз в сутки в комбинации с андрогенной депривационной терапией (АДТ) (медикаментозная кастрация или предшествующая хирургическая кастрация), либо плацебо с АДТ в многоцентровом двойном слепом клиническом исследовании (исследование ARN-509-003). Выживаемость без метастазов (ВБМ) была первичной конечной точкой, определяемой как время от рандомизации до появления первых признаков подтвержденного BICR отдаленного метастазирования в кости или мягкие ткани, или наступления смерти по любой причине, в зависимости от того, что произошло раньше. Лечение препаратом Эрлеада значительно улучшило показатели ВБМ. Препарат Эрлеада снижал относительный риск отдаленных метастазов или смерти на 70 % по сравнению с плацебо. Медиана ВБМ для препарата Эрлеада составила 41 месяц, для плацебо - 16 месяцев. Последовательное увеличение ВБМ при применении препарата Эрлеада наблюдалось во всех ранее определенных подгруппах, включая возраст, расу, регион мира, узловой статус, количество предшествующих линий гормональной терапии, исходный уровень ПСА, время удвоения ПСА, исходный статус по шкале ECOG и использование препаратов, направленных на сохранение кости. Принимая во внимание все данные, пациенты, получавшие препарат Эрлеада и АДТ, имели значительное улучшение по сравнению с теми, кто получал только АДТ, согласно вторичным конечным точкам времени до метастазирования, выживаемости без прогрессирования (ВБП), времени до прогрессирования симптомов, общей выживаемости (ОВ), времени до начала цитотоксической химиотерапии. Лечение препаратом Эрлеада снижало риск прогрессирования симптомов на 43 % по сравнению с плацебо. Лечение препаратом Эрлеада значительно снижало риск смерти на 22 % по сравнению с плацебо, значительно снижало риск начала цитотоксической химиотерапии на 37 % по сравнению с плацебо. ВБП-2, определяемая как время до наступления смерти или прогрессирования заболевания по данным ПСА, рентгенографического или симптоматического прогрессирования во время или после первой последующей терапии, была более длительной у пациентов, получавших препарат Эрлеада, по сравнению с теми, кто получал плацебо. Результаты продемонстрировали снижение риска ВБП-2 на 44 % при терапии препаратом Эрлеада по сравнению с плацебо. Добавление препарата Эрлеада к АДТ не оказывало отрицательного влияния на общее качество жизни, связанное со здоровьем, и небольшая, но клинически незначимая разница в изменении по сравнению с исходным уровнем в пользу препарата Эрлеада наблюдалась при функциональной оценке терапии рака предстательной железы (FACT-P) и подшкал.

Наиболее частыми побочными реакциями являются утомляемость (26%), кожная сыпь (26% любой степени и 6% степени 3 или 4), артериальная гипертензия (22%), приливы жара (18%), артралгия (17%), диарея (16%), падение (13%) и снижение веса (13%). Другие важные побочные реакции включают переломы (11%) и гипотиреоз (8%).

В ходе постмаркетингового наблюдения часто наблюдаемыми НЯ у пациентов, получавших апалутамид, были сыпь, утомляемость, диарея, приливы жара, падение, снижение массы тела, артериальная гипертензия. Наиболее значимым системно-органным классом (СОК) были «нарушения кожи и подкожной клетчатки», которые в основном состояли из дерматологических нежелательных явлений. Дополнительные НЯ, наблюдаемые при значительном сигнале, включают лихеноидный кератоз, увеличение количества эозинофилов, бактериальную пневмонию, туберкулез легких, гидронефроз.

Имеющаяся информация свидетельствует, о том, что оригинальный препарат апалутамида (препарат Эрлеада) имеет изученный профиль токсичности и успешно применяется на территории Российской Федерации в соответствии с показаниями, описанными в инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения.

DT-APL, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 60 мг (АО «Р-Фарм», Россия) представляет собой воспроизведенный препарат по отношению к референтному препарату апалутамида – Эрлеада, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 60 мг (ООО «Джонсон & Джонсон», Россия). Он полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и основных вспомогательных веществ, дозировке и форме выпуска препарату Эрлеада, а, следовательно, может быть рекомендован для проведения клинического исследования биоэквивалентности у добровольцев, с целью осуществления его последующей государственной регистрации. В Российской Федерации держателем РУ будет выступать АО «Р-Фарм», Россия. Также планируется трансфер технологии производства данного препарата на производственную площадку АО «Р-Фарм» в России.

Внедрение в клиническую практику нового воспроизведенного препарата апалутамида позволит снизить цену современной терапии рака предстательной железы и повысить её доступность.

1. FDA. Clinical Pharmacology Review. Erleada (apalutamide). February 13, 2018. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\_docs/nda/2018/210951orig1s000multidiscipliner.pdf [↑](#footnote-ref-1)