|  |  |
| --- | --- |
| **ПРОТОКОЛ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ** | |
| **Название протокола:** | Открытое рандомизированное исследование в параллельных группах сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препарата DT-APL, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 60 мг, (АО «Р-Фарм», Россия) в сравнении с референтным препаратом Эрлеада, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 60 мг, (ООО «Джонсон & Джонсон», Россия) у здоровых добровольцев |
| **Идентификационный номер протокола:** | CL021153255 |
| **Краткое название:** | нет |
| **Фаза:** | исследование биоэквивалентности |
| **Дата составления протокола:** | 27 апреля 2024 г (версия 1.0) |
| **Номер поправки к протоколу:** | Не применимо |
| **Дата принятия поправки к протоколу:** | Не применимо |
| **Версия протокола:** | 1.0 (от 27 апреля 2024 г.) |
| **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 лиц, уполномоченных от имени спонсора подписывать протокол и поправки к протоколу:** | **Филон Ольга Владимировна**  Директор 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 (495) 956-79-37, моб.: +7 (910) 426-88-36.  Эл. почта: ov.filon@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 добровольцев на участие в исследовании. Указанные требования вступают в силу с момента подписания данного Протокола | |

# СОДЕРЖАНИЕ

[СОДЕРЖАНИЕ 2](#_Toc161739958)

[СПИСОК ТАБЛИЦ 6](#_Toc161739959)

[СПИСОК РИСУНКОВ 6](#_Toc161739960)

[ПОДПИСНОЙ ЛИСТ 1 (ГЛАВНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬ) 7](#_Toc161739961)

[ПОДПИСНОЙ ЛИСТ 2 (СПОНСОР) 9](#_Toc161739962)

[СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 10](#_Toc161739963)

[ГЛОССАРИЙ ТЕРМИНОВ 13](#_Toc161739964)

[ИСТОРИЯ ДОКУМЕНТА 15](#_Toc161739965)

[Ф.И.О. и должности исследователей, отвечающих за проведение исследования, и адреса и телефоны клинических (исследовательских) центров 16](#_Toc161739966)

[Ф.И.О., должность, адрес и номер телефона квалифицированного врача, отвечающего за принятие решений медицинского характера 16](#_Toc161739967)

[Ф.И.О., должность, адрес и номер телефона специалиста по фармаконадзору 16](#_Toc161739968)

[СИНОПСИС 17](#_Toc161739969)

[1. ОБОСНОВАНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ 37](#_Toc161739970)

[1.1. Введение 37](#_Toc161739971)

[1.1.1. Обзор данных по патогенезу, эпидемиологии и текущим вариантам терапии заболевания 37](#_Toc161739972)

[1.1.1.1. Эпидемиология и значимость заболевания 37](#_Toc161739973)

[1.1.1.2. Существующие варианты терапии 37](#_Toc161739974)

[1.1.1.3. Вводная информация по исследуемой терапии 38](#_Toc161739975)

[1.2. Названия и описание исследуемых продуктов 40](#_Toc161739976)

[1.3. Сводное изложение потенциально имеющих клиническую значимость результатов доклинических исследований, а также результатов клинических исследований, значимых для данного исследования 41](#_Toc161739977)

[1.3.1. Доклинические исследования 41](#_Toc161739978)

[1.3.1.1. Доклиническая фармакодинамика 41](#_Toc161739979)

[1.3.1.2. Доклиническая фармакокинетика 43](#_Toc161739980)

[1.3.1.3. Токсикологические исследования 45](#_Toc161739981)

[1.3.2. Клинические исследования 47](#_Toc161739982)

[1.3.2.1. Фармакокинетика и фармакодинамика 48](#_Toc161739983)

[1.3.2.2. Результаты исследований эффективности и безопасности 49](#_Toc161739984)

[1.3.3. Заключение и обоснование проведения исследования 54](#_Toc161739985)

[1.4. Краткое описание известных и потенциальных рисков и пользы для субъектов исследования (соотношение «риск-польза») 55](#_Toc161739986)

[1.4.1. Оценка пользы 55](#_Toc161739987)

[1.4.2. Оценка рисков 55](#_Toc161739988)

[1.4.3. Заключение 58](#_Toc161739989)

[1.5. Описание и обоснование способа введения, дозировки, режима дозирования и курса лечения 59](#_Toc161739990)

[1.5.1. Описание и обоснование дизайна 59](#_Toc161739991)

[1.5.2. Описание и обоснование способа введения, дозировки, режима дозирования и курса лечения 60](#_Toc161739992)

[1.5.3. Обоснование выбора препарата сравнения 60](#_Toc161739993)

[1.6. Соответствие клинического исследования требованиям стандартной нормативной документации 61](#_Toc161739994)

[1.7. Описание исследуемой популяции 62](#_Toc161739995)

[1.8. Список использованной литературы 62](#_Toc161739996)

[2. ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ 63](#_Toc161739997)

[2.1. Цели исследования 63](#_Toc161739998)

[2.2. Задачи исследования 63](#_Toc161739999)

[3. ИССЛЕДУЕМАЯ ГИПОТЕЗА 63](#_Toc161740000)

[4. ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ 63](#_Toc161740001)

[4.1. Основные и дополнительные исследуемые параметры, которые будут оцениваться в ходе исследования 63](#_Toc161740002)

[4.1.1. Первичные конечные точки 63](#_Toc161740003)

[4.1.2. Дополнительные (поисковые) конечные точки 64](#_Toc161740004)

[4.1.2.1. Конечные точки для оценки фармакокинетики 64](#_Toc161740005)

[4.1.2.2. Конечные точки для оценки безопасности 64](#_Toc161740006)

[4.2. Описание типа/дизайна исследования, графическая схема, процедуры и этапы исследования 64](#_Toc161740007)

[4.3. Описание мер, направленных на минимизацию/исключение субъективности 71](#_Toc161740008)

[4.3.1. Распределение добровольцев по исследовательским центрам 71](#_Toc161740009)

[4.3.2. Процедура присвоения идентификационных кодов (номеров) 71](#_Toc161740010)

[4.3.3. Процедура стратификации 71](#_Toc161740011)

[4.3.4. Процедура рандомизации 71](#_Toc161740012)

[4.3.5. Заслепление 73](#_Toc161740013)

[4.4. Описание используемого в исследовании лечения, дозировки и схемы применения исследуемых продуктов. Описание лекарственной формы, упаковки и маркировки исследуемых продуктов 73](#_Toc161740014)

[4.4.1. Описание используемого в исследовании лечения, дозировки и схемы применения исследуемых продуктов 73](#_Toc161740015)

[4.4.2. Описание лекарственной формы, упаковки и маркировки исследуемых продуктов 74](#_Toc161740016)

[4.4.2.1. Исследуемый препарат 74](#_Toc161740017)

[4.4.2.2. Препарат сравнения 75](#_Toc161740018)

[4.5. Ожидаемая продолжительность исследования и участия субъектов в исследовании 76](#_Toc161740019)

[4.6. Описание последовательности и продолжительности всех периодов исследования 77](#_Toc161740020)

[4.6.1. Расписание визитов и график процедур 77](#_Toc161740021)

[4.6.2. Процедуры отдельных визитов 82](#_Toc161740022)

[4.6.2.1. Скрининг-период 82](#_Toc161740023)

[4.6.2.2. Визиты Периода оценки ФК 84](#_Toc161740024)

[4.6.2.3. Визиты периода последующего наблюдения 86](#_Toc161740025)

[4.6.2.4. Визит при досрочном выбывании / дополнительный визит при досрочном выбывании / внеплановый визит 87](#_Toc161740026)

[4.6.2.5. Завершение участия в исследовании 88](#_Toc161740027)

[4.7. Описание отдельных процедур в исследовании 88](#_Toc161740028)

[4.7.1. Процедура информированного согласия 91](#_Toc161740029)

[4.7.2. Сбор медицинского анамнеза и демографических данных 92](#_Toc161740030)

[4.7.3. Антропометрические показатели 93](#_Toc161740031)

[4.7.4. Физикальное обследование 93](#_Toc161740032)

[4.7.5. Жизненно-важные показатели 94](#_Toc161740033)

[4.7.6. Лабораторные анализы 94](#_Toc161740034)

[4.7.6.1. Клинический анализ крови 94](#_Toc161740035)

[4.7.6.2. Биохимический анализ крови 95](#_Toc161740036)

[4.7.6.3. Серологические исследования 95](#_Toc161740037)

[4.7.6.4. Общий анализ мочи 96](#_Toc161740038)

[4.7.6.5. Тест на вирус SARS-CoV-2 (ПЦР) / Экспресс-тест на антиген SARS-CoV-2 96](#_Toc161740039)

[4.7.7. Электрокардиография 96](#_Toc161740040)

[4.7.8. Флюорография / рентгенография грудной клетки 97](#_Toc161740041)

[4.7.9. Забор образцов плазмы крови для исследования фармакокинетики 97](#_Toc161740042)

[4.7.10. Процедуры хранения и отправки биообразцов 100](#_Toc161740043)

[4.7.11. Методика определения аналита в плазме крови 100](#_Toc161740044)

[4.7.11.1. Планирование аналитических процедур 100](#_Toc161740045)

[4.7.11.2. Валидация метода 100](#_Toc161740046)

[4.7.11.3. Оценка стабильности биообразцов 101](#_Toc161740047)

[4.7.11.4. Методика определения аналита в плазме крови 101](#_Toc161740048)

[4.7.12. Регистрация нежелательных явлений 103](#_Toc161740049)

[4.7.13. Оценка сопутствующей терапии 103](#_Toc161740050)

[4.7.14. Телефонные контакты 103](#_Toc161740051)

[4.7.15. Заполнение электронной ИРК 104](#_Toc161740052)

[4.7.16. Меры, направленные на предотвращение распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19 104](#_Toc161740053)

[4.8. 4.8. Описание «правил остановки» или «критериев досрочного исключения из исследования» для отдельных субъектов, частей исследования или исследования в целом 105](#_Toc161740054)

[4.8.1. 4.8.1. Описание «правил остановки» исследования в целом 105](#_Toc161740055)

[4.8.2. Описание критериев досрочного исключения из основной части исследования (периода терапии) для отдельных субъектов 105](#_Toc161740056)

[4.9. Процедуры учета препаратов, используемых в исследовании 106](#_Toc161740057)

[4.9.1. Обращение с препаратами, используемыми в исследовании 107](#_Toc161740058)

[4.10. Хранение рандомизационных кодов и процедура их раскрытия 107](#_Toc161740059)

[4.11. Перечень всех данных, регистрируемых непосредственно в ИРК (т.е. без предварительной записи в письменном или электронном виде) и рассматриваемых в качестве первичных данных. 108](#_Toc161740060)

[5. ОТБОР И ИСКЛЮЧЕНИЕ УЧАСТНИКОВ ИССЛЕДОВАНИЯ 108](#_Toc161740061)

[5.1. Критерии включения 108](#_Toc161740062)

[5.2. Критерии невключения 109](#_Toc161740063)

[5.3. Критерии исключения 110](#_Toc161740064)

[5.4. Последующее наблюдение за субъектами, исключенными из исследования / досрочно выбывшими добровольцами. 111](#_Toc161740065)

[5.4.1. Наблюдение за добровольцами, не получившими ни одной дозы препарата 111](#_Toc161740066)

[5.4.2. Наблюдение за добровольцами, получившими хотя бы одну дозу препарата 111](#_Toc161740067)

[6. ПРИЕМ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ 113](#_Toc161740068)

[6.1. Исследуемые продукты 113](#_Toc161740069)

[6.1.1. Режим и длительность приема исследуемых продуктов 113](#_Toc161740070)

[6.1.2. Коррекция и отмена исследуемой терапии 114](#_Toc161740071)

[6.2. Сопутствующая терапия, разрешенные и запрещенные препараты 114](#_Toc161740072)

[6.2.1. Разрешенная сопутствующая терапия 114](#_Toc161740073)

[6.2.2. Запрещенная сопутствующая терапия 114](#_Toc161740074)

[6.2.3. Прочие ограничения для добровольцев в исследовании 115](#_Toc161740075)

[6.3. Методы контроля за соблюдением процедур субъектами 116](#_Toc161740076)

[6.3.1. Оценка комплаентности 116](#_Toc161740077)

[7. ОЦЕНКА ФАРМАКОКИНЕТИКИ И БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ 117](#_Toc161740078)

[7.1. Перечень параметров фармакокинетики 117](#_Toc161740079)

[7.1.1. Определения параметров 117](#_Toc161740080)

[7.1.2. Конечные точки оценки фармакокинетики 118](#_Toc161740081)

[7.2. Методы и сроки оценки, регистрации и анализа параметров фармакокинетики 119](#_Toc161740082)

[7.2.1. Сроки анализа параметров фармакокинетики 119](#_Toc161740083)

[7.2.2. Методы, сроки оценки и регистрации параметров фармакокинетики 119](#_Toc161740084)

[8. ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ 120](#_Toc161740085)

[8.1. Перечень параметров безопасности 120](#_Toc161740086)

[8.1.1. Определение понятий 120](#_Toc161740087)

[8.1.1.1. Нежелательные явления и нежелательные реакции 120](#_Toc161740088)

[8.1.1.2. Серьезные нежелательные явления/ серьезные нежелательные реакции 120](#_Toc161740089)

[8.1.1.3. Прочая информация по безопасности, подлежащая особому репортированию 121](#_Toc161740090)

[8.1.1.4. Непредвиденные нежелательные реакции и серьезные непредвиденные нежелательные реакции 122](#_Toc161740091)

[8.1.2. Конечные точки оценки безопасности 122](#_Toc161740092)

[8.2. Методы и сроки оценки, регистрации и анализа параметров безопасности 122](#_Toc161740093)

[8.2.1. Сроки анализа параметров безопасности 122](#_Toc161740094)

[8.2.2. Методы, сроки оценки и регистрации параметров безопасности 122](#_Toc161740095)

[8.3. Требования к отчетам, процедуры по регистрации и сообщению о НЯ, а также оформления Формы регистрации НЯ 124](#_Toc161740096)

[8.3.1. Регистрация НЯ/СНЯ 124](#_Toc161740097)

[8.3.2. Оформление сообщений о НЯ/СНЯ 128](#_Toc161740098)

[8.4. Методы и продолжительность наблюдения за субъектами после возникновения НЯ/ СНЯ 130](#_Toc161740099)

[8.5. Передозировка исследуемого препарата и препарата сравнения 131](#_Toc161740100)

[9. СТАТИСТИКА 132](#_Toc161740101)

[9.1. Описание статистических методов, которые предполагается использовать 132](#_Toc161740102)

[9.2. Этапы статистического анализа, сроки подготовки отчетов 135](#_Toc161740103)

[9.3. Планируемое количество субъектов, обоснование размера выборки, включая рассуждения или вычисления для обоснования статистической мощности исследования и клинической правомерности, и применяемый уровень значимости 135](#_Toc161740104)

[9.4. Применяемый уровень значимости 136](#_Toc161740105)

[9.5. Процедуры учета отсутствующих, не подлежащих анализу и сомнительных данных 136](#_Toc161740106)

[9.6. Процедуры сообщения о любых отклонениях от первоначального статистического плана 137](#_Toc161740107)

[9.7. Отбор субъектов для анализа 137](#_Toc161740108)

[10. ПРЯМОЙ ДОСТУП К ПЕРВИЧНЫМ ДАННЫМ/ДОКУМЕНТАЦИИ 138](#_Toc161740109)

[11. КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА И ОБЕСПЕЧЕНИЕ КАЧЕСТВА 139](#_Toc161740110)

[11.1. Общая информация по обеспечению качества 139](#_Toc161740111)

[11.2. Гарантии качества 139](#_Toc161740112)

[11.3. Соблюдение Протокола исследователем 139](#_Toc161740113)

[11.4. Отклонения от протокола 140](#_Toc161740114)

[11.5. Ответственность Исследователя за несоблюдение Протокола 140](#_Toc161740115)

[11.6. Мониторинг исследования 141](#_Toc161740116)

[11.7. Аудит Спонсором 142](#_Toc161740117)

[11.8. Прекращение исследования 143](#_Toc161740118)

[12. ЭТИКА 143](#_Toc161740119)

[12.1. Этические аспекты исследования 143](#_Toc161740120)

[12.2. Конфиденциальность участников исследования 144](#_Toc161740121)

[13. РАБОТА С ДАННЫМИ И ВЕДЕНИЕ ЗАПИСЕЙ 144](#_Toc161740122)

[13.1. Ведение документации в исследовательском центре 144](#_Toc161740123)

[13.2. Конфиденциальность данных 145](#_Toc161740124)

[13.3. Сбор данных 145](#_Toc161740125)

[13.4. Ведение базы данных и контроль качества 146](#_Toc161740126)

[13.5. Архивирование документов 146](#_Toc161740127)

[14. ФИНАНСИРОВАНИЕ И СТРАХОВАНИЕ 147](#_Toc161740128)

[15. ПУБЛИКАЦИИ 148](#_Toc161740129)

[16. НОРМАТИВНЫЕ ДОКУМЕНТЫ 149](#_Toc161740130)

[17. ПРИЛОЖЕНИЯ 150](#_Toc161740131)

# СПИСОК ТАБЛИЦ

[Таблица 1‑1. Нежелательные явления, выявленные в клинических исследованиях апалутамида. 56](#_Toc161836890)

[Таблица 4‑1. Пример присвоения случайных номеров. 72](#_Toc161836891)

[Таблица 4‑2. Схема процедур и визитов в исследовании. 78](#_Toc161836892)

[Таблица 4‑3. Кратность выполнения клинических, лабораторных и инструментальных исследований в рамках исследования. 88](#_Toc161836893)

[Таблица 4‑4. Объем крови, забираемый в ходе исследования у одного участника. 91](#_Toc161836894)

[Таблица 4‑5. Уникальная маркировка пробирок с плазмой для исследования фармакокинетики. 98](#_Toc161836895)

[Таблица 8‑1. Критерии оценки степени тяжести НЯ, не детализированного в СТСАЕ 5.0. 125](#_Toc161836896)

[Таблица 8‑2. Классификация оценки связи НЯ с исследуемым продуктом, на основе модицифицированных критериев ВОЗ. 126](#_Toc161836897)

[Таблица 9‑1. Влияние лечения на сравнительную биодоступность апалутамида натощак (исследование 1011). 135](#_Toc161836898)

# СПИСОК РИСУНКОВ

[Рисунок 4‑1. Схема проведения исследования. 68](file:///\\gamma\users\erokhov\Desktop\CL021153255\Ess%20docs\DT-APL_CL021153255_Протокол%20КИ%20БЭ_в1.0_XXмар2024_драфт_ОФ_sd_se.docx#_Toc161836912)

**ПОДПИСНОЙ ЛИСТ 1 (ГЛАВНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬ)**

к версии № 1.0 от 27 апреля 2024 г. протокола **«Открытое рандомизированное исследование в параллельных группах сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препарата DT-APL, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 60 мг, (АО «Р-Фарм», Россия) в сравнении с референтным препаратом Эрлеада, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 60 мг, (ООО «Джонсон & Джонсон», Россия) у здоровых добровольцев»** (номер протокола: CL021153255)

Я, нижеподписавший(ая)ся соглашаюсь со следующим:

1. Я понимаю, что текст настоящего Протокола, а также все иные материалы и результаты исследования носят конфиденциальный характер и являются собственностью Спонсора. Я обязуюсь не предоставлять их третьим лицам, за исключением случаев, предусмотренных действующим законодательством страны проведения исследования.
2. Я подтверждаю, что прочитал(а) и понял(а) данный Протокол, включая все приложения, Брошюру Исследователя, включая потенциальные риски и побочные эффекты препарата, и прочую информацию о препарате и исследовании, предоставленную Спонсором и согласен(согласна) с тем, что он содержит всю необходимую информацию для проведения этого исследования, как описано.
3. Я согласен(согласна) провести это исследование в соответствии с требованиями данного Протокола, а также защищать права, безопасность, конфиденциальность и благополучие участников исследования в соответствии с этическими требованиями, изложенными в текущей редакции Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, руководством ICH E6 в текущей редакции, а также регуляторными требованиями Российской Федерации и нормативными актами РФ и ЕАЭС, включая законы о конфиденциальности данных, законы о раскрытии сведений о клинических исследованиях и пр., и приложу разумные усилия, чтобы завершить исследование в назначенное время.
4. Я не буду отступать от Протокола, одобренного регуляторными органами, независимым комитетом по этике, без предварительного письменного разрешения со стороны Спонсора за исключением случаев, когда это необходимо для предупреждения какой-либо непосредственной опасности для участника исследования.
5. Я располагаю штатом квалифицированных сотрудников, необходимым оборудованием и достаточным количеством времени для проведения исследования в соответствии с настоящим Протоколом и обязуюсь контролировать описанное исследование.
6. Я приму все меры для того, чтобы весь персонал, вовлеченный в проведение исследования, был адекватно ознакомлен с настоящим Протоколом и копиями любых Поправок, а также предоставлю доступ ко всей информации, предоставленной Спонсором или назначенным уполномоченным лицом. Я обсужу все материалы с персоналом, чтобы убедиться, что персонал полностью проинформирован об исследуемом(ых) препарате(ах) и об исследовании и правильно выполняет свои обязанности в ходе исследования.
7. Я согласен (согласна) вести адекватные и точные записи, а также предоставлять эти записи для анализа в соответствии с принципами надлежащей клинической практики.
8. Я соглашаюсь с процедурами аудита, инспекции и мониторинга в соответствии с правилами, установленными Спонсором и государственными регуляторными органами. Я готов(а) обеспечить прямой доступ к первичным документам и согласен(-на) на проведение проверки аудиторами и мониторами от представителей Спонсора и контролирующих органов.
9. Я гарантирую, что исследуемый(ые) препарат(ы), поставляемый(ые) Спонсором, будет(ут) использоваться только как описано в данном Протоколе.
10. Я согласен(согласна) информировать участников, что исследуемый(ые) препарат(ы) используются с исследовательскими целями; я обеспечу соблюдение требований, связанных с получением информированного согласия, после одобрения независимого этического комитета (НЭК) и в соответствии с принципами надлежащей клинической практики.
11. В соответствии с принципами надлежащей клинической практики я согласен (согласна) сообщать Спонсору о нежелательных явлениях, которые развились у участников в ходе исследования.
12. Я предоставлю все необходимые документы исследования в НЭК для проведения этической экспертизы и одобрения исследования. Я также согласен(согласна) своевременно сообщать в НЭК в соответствии с процедурами НЭК обо всех изменениях исследовательской деятельности и всех неожиданных проблемах, включая риск для участников и прочие аспекты. Кроме того, я не буду вносить в исследование какие-либо изменения без одобрения со стороны НЭК, за исключением необходимых случаев устранения явной неожиданной угрозы жизни и здоровью участников исследования.
13. Я согласен(согласна) соблюдать все остальные требования относительно обязанностей клинических исследователей и требования надлежащей клинической практики.

|  |  |
| --- | --- |
| **Главный Исследователь:**  **Тавлуева Евгения Валерьевна**  Заместитель главного врача  ООО «РИСЕРЧ ЛАБ» | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  Подпись  \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  Дата |

**ПОДПИСНОЙ ЛИСТ 2 (СПОНСОР)**

к версии № 1.0 от 27 апреля 2024 г. протокола **«Открытое рандомизированное исследование в параллельных группах сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препарата DT-APL, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 60 мг, (АО «Р-Фарм», Россия) в сравнении с референтным препаратом Эрлеада, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 60 мг, (ООО «Джонсон & Джонсон», Россия) у здоровых добровольцев»** (номер протокола: CL021153255)

Я, нижеподписавшийся, одобряю протокол исследования и обязуюсь проводить исследование в соответствии со всеми требованиями протокола.

Настоящим я подтверждаю, что протокол создан в соответствии со следующими нормами:

* + Этическими принципами, изложенными в текущей редакции Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации.
  + Сводным руководством по надлежащей клинической практике E6 Международного совета по гармонизации, текущей редакции.
  + Требованиями, изложенными в приказе Министерства здравоохранения РФ от 01.04.2016 года № 200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики», решениями Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 года № 79 «Об утверждении Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза», № 85 "Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза" и № 77 «Об утверждении правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза».
  + Всеми применимыми законами и нормативными актами РФ и ЕАЭС, включая законы о конфиденциальности данных, законы о раскрытии сведений о клинических исследованиях и пр.

Информация, содержащаяся в данном Протоколе, соответствует текущей оценке риска и пользы исследуемого(ых) препарата(ов). Протокол был подвергнут критической проверке и был одобрен уполномоченными сотрудниками компании-Спонсора.

Клиническое исследование будет проводиться в соответствии с моральными, этическими и научными принципами, изложенными в указанных выше регламентирующих документах.

Исследователь получит подробную информацию о любых существенных или новых данных, включая побочные эффекты, связанные с применением исследуемого(ых) препарата(ов).

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

# СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

|  |  |
| --- | --- |
| AUC | Area Under the Curve, площадь под кривой, суммарная концентрация лекарственного препарата в плазме крови в течение всего времени наблюдения |
| AUC(0-72) | Площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» от нуля до 72 часов; AUC, усеченная в точке 72 часа |
| AUC(0-∞) | Площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время», рассчитанная от нуля до бесконечности |
| AUC(0-t) | Площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» от нуля до последнего отбора крови при котором концентрация препарата равна или выше нижнего предела количественного определения |
| Cl | Клиренс |
| CL/F | Клиренс при внесосудистом введении |
| Cmax | Максимальная концентрация |
| COVID-19 | Новая коронавирусная инфекция |
| CTCAE | Common Terminology Criteria for Adverse Events / Общая терминология критериев нежелательных явлений |
| CVintra | Коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности |
| CYP | Цитохром |
| DRESS | Лекарственно-индуцированная реакция гиперчувствительности |
| ECOG | Восточная объединенная группа онкологов |
| EMA | European Medicines Agency, Европейское агентство лекарственных средств |
| FDA | Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов |
| GCP | Good clinical practice, надлежащая клиническая практика |
| HBsAg | Поверхностный антиген вируса гепатита В |
| hERG | Human Ether-à-go-go-Related Gene, ген специфических калиевых каналов сердца |
| IC50 | Полуингибирующая концентрация |
| ICH | Международный совет по гармонизации |
| NCI | National Cancer Institute / Национальный институт рака |
| NOAEL | Доза, не оказывающая наблюдаемого нежелательного эффекта |
| NOEL | Уровень отсутствия наблюдаемого воздействия |
| OATP1B1, OATP1B3 | Ингибиторы полипептидов 1B1 и 1B3, переносящих органические анионы |
| PBPK | Физиологически обоснованное фармакокинетическое моделирование |
| PSADT | Время удвоения простатспецифического антигена |
| T1/2 | Период полувыведения |
| TEAE | Нежелательные явления, возникшие во время лечения, нежелательные явления, отсутствовавшие до начала лечения, или уже имеющиеся явления, интенсивность или частота которых ухудшаются после лечения |
| Tmax | Время достижения максимальной концентрации |
| Vd | Объем распределения |
| Vss | Объем распределения в равновесном состоянии |
| АД | Артериальное давление |
| АДТ | Андроген депривационная терапия |
| АЛТ | Аланинтрансаминаза |
| Анти-HCV | Специфические иммуноглобулины классов IgM и IgG к белкам вируса гепатита С |
| АО | Акционерное общество |
| АР | Андрогенный рецептор |
| АСТ | Аспартатаминотрансфераза |
| ВБМ | Выживаемость без метастазов |
| ВБП | Выживаемость без прогрессирования |
| ВИЧ | Вирус иммунодефицита человека |
| ВОЗ | Всемирная организация здравоохранения |
| ВЭЖХ-МС/МС | Высокочувствительный и селективный метод высокоэффективной жидкостной хроматографии и тандемной масс-спектрометрии |
| ГАМК | Гамма-аминомасляная кислота |
| ДАД | Диастолическое артериальное давление |
| ДИ | Доверительный интервал |
| ДНК | Дезоксирибонуклеиновая кислота |
| ЕАЭС | Евразийский экономический союз |
| ЕЭК | Евразийская Экономическая Комиссия |
| ЖКТ | Желудочно-кишечный тракт |
| ЗРУ | Заявление на получение регистрационного удостоверения |
| ИМТ | Индекс массы тела |
| ИС | Информированное согласие |
| КИ | Клиническое исследование |
| ЛПВП | Липопротеиды высокой плотности |
| ЛПНП | Липопротеиды низкой плотности |
| ЛСК | Лиганд-связывающий карман |
| мГРЧПЖ | Метастатический гормоночувствительный рак предстательной железы |
| МЗ | Министерство здравоохранения |
| мКРПЖ | Метастатический кастрационный рак предстательной железы |
| мКРРПЖ | Метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы |
| МНН | Международное непатентованное наименование |
| МПД | Максимальная переносимая доза |
| мРНК | Матричная рибонуклеиновая кислота |
| НМ-КРРПЖ | Неметастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы |
| ННР | Непредвиденная нежелательная реакция |
| НР | Нежелательная реакция |
| НЯ | Нежелательные явления |
| ОВ | Общая выживаемость |
| ООО | Общество с ограниченной ответственностью |
| ОРВИ | Острая респираторная вирусная инфекция |
| ОХЛП | Общая характеристика лекарственного препарата для медицинского применения |
| ПСА | Простатспецифический антиген |
| ПЦР | Полимеразная цепная реакция |
| рВБП | Выживаемость без прогрессирования при рентгенологическом исследовании |
| РНК | Рибонуклеиновая кислота |
| РП | Рак простаты |
| РПЖ | Рак предстательной железы |
| РУ | Регистрационное удостоверение |
| РФ | Российская федерация |
| САД | Систолическое артериальное давление |
| СННР | Серьезная непредвиденная нежелательная реакция |
| СНР | Серьезная нежелательная реакция |
| СНЯ | Серьёзные нежелательные явления |
| СОК | Системно-органный класс |
| США | Соединенные Штаты Америки |
| ТСКР | Тест сравнительной кинетики растворения |
| ТТГ | Тиреотропный гормон |
| ФД | Фармакодинамика |
| ФК | Фармакокинетика |
| ЦНС | Центральная нервная система |
| ЭКГ | Электрокардиограмма |

# ГЛОССАРИЙ ТЕРМИНОВ

| **Термин** | **Определение** |
| --- | --- |
| Исследуемый продукт (investigational product) | Понятие, включающее исследуемый лекарственный препарат, препарат сравнения или плацебо. Это готовая лекарственная форма действующего вещества или плацебо, изучаемая или используемая для контроля в клиническом исследовании, в том числе зарегистрированный лекарственный препарат в случае, если способ его применения отличается от утвержденного, а также при его использовании по новому показанию или для получения дополнительной информации по утвержденному показанию. |
| Исследуемый препарат (study / test product / drug) | Готовая лекарственная форма, свойства которой изучаются в рамках данного исследования. |
| Препарат сравнения (comparator/reference product / drug) | Активный контроль или плацебо, используемые в качестве контроля в клиническом исследовании с целью снижения предвзятости оценок, сохранения слепого режима в отношении исследуемого препарата, оценки внутренней достоверности исследования и/или сравнительных эффектов исследуемого препарата. |
| Референтный препарат | Лекарственный препарат, который используется в качестве препарата сравнения и является эталоном, по которому определяются (нормируются) свойства лекарственного препарата. |
| Индивидуальная регистрационная карта (ИРК; Case Report Form; CRF) | Документ на бумажном или электронном носителе, предназначенный для внесения всей предусмотренной протоколом и подлежащей передаче спонсору информации по каждому субъекту исследования |
| Брошюра исследователя (Investigator's Brochure) | Сводное изложение результатов доклинического и клинического изучения исследуемого препарата, значимых для его исследования с участием человека |
| Идентификационный код (номер) субъекта (Subject identification code / subject ID)  |\_\_|\_\_|-|\_\_|\_\_|\_\_| | Уникальный код, присваиваемый исследователем каждому субъекту исследования и используемый для его идентификации на протяжении всего исследования для обеспечения конфиденциальности его личных данных и используемый вместо имени субъекта во всех данных, относящихся к исследованию.  Как правило, этот номер состоит из двузначного номера исследовательского центра и трехзначного номера по порядку, обозначающего порядок включения субъекта в исследование.. |
| Скрининговый номер  |\_\_|\_\_|-|\_\_|\_\_| | Уникальный номер, присваиваемый каждому субъекту, подписавшему ИС, состоящий из двузначного номера центра и двузначного номера по порядку, обозначающего порядок включения субъекта в данном центре. |
| Рандомизационный номер  |\_\_|\_\_|\_\_| | Уникальный номер, присваиваемый каждому включенному в исследование (рандомизированному) субъекта и кодирующий определенный вид лечения. После рандомизации данный номер нигде не используется. |
| Оценка | Процедура, применяемая для получения данных, требуемых в данном исследовании. |
| Включение в исследование | Временная точка, в которой производится рандомизация и распределение в ту или иную группу терапии. |
| Досрочное выбывание субъекта | Временная точка, на которую приходится выход субъекта из исследования до запланированного завершения исследуемой терапии и/или оценок; в это время прекращается исследуемая терапия, и не планируется дальнейших оценок. |
| Окончание участия в исследовании | Временная точка, на которую приходится визит итоговой оценки субъекта. |
| Исследуемая терапия | Включает любой препарат (исследуемый или препарат сравнения / референтный препарат), применяемый в любой группе исследования в рамках процедур исследования. |
| Переменная | Идентификатор, применяемый в анализе данных; получают прямо или косвенно из данных, собранных в ходе заданных оценок в заданные временные точки. |

# ИСТОРИЯ ДОКУМЕНТА

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

# Ф.И.О. и должности исследователей, отвечающих за проведение исследования, и адреса и телефоны клинических (исследовательских) центров

| **№** | **Наименование**  **клинического (исследовательского) центра** | **Ф.И.О. Главного исследователя** | **Должность Главного исследователя** | **Адрес клинического (исследовательского) центра** | **Телефон, факс, эл. почта** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 1. | Общество с ограниченной ответственностью «РИСЕРЧ ЛАБ» (ООО «РИСЕРЧ ЛАБ») | Тавлуева Евгения Валерьевна | Заместитель главного врача ООО «РИСЕРЧ ЛАБ», д.м.н | 127521, г. Москва, ул. Анненская, д. 21 стр. 1, эт. 2, пом. 14. | Тел.: + 7 (905) 962-51-58, факс: +7 (499) 369-40-89.  Эл. почта: tavlueva@researchlab.ru. |

**Ф.И.О., должность, адрес и номер телефона квалифицированного врача, отвечающего за медицинский мониторинг со стороны Спонсора**

| **№** | **Ф.И.О.** | **Должность** | **Адрес** | **Телефон, эл. почта** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 1. | Отпущенникова Мария Викторовна | Медицинский монитор Отдела локальных клинических исследований Департамента доклинической и клинической разработки Медицинской дирекции АО «Р-Фарм» (ГК «Р-Фарм») | Россия, 123154, Москва, Ленинский проспект, д. 111, к.1. | Тел.: +7 (967) 532-86-43.  Эл. почта: mv.otpuschennikova@rpharm.ru |

**Ф.И.О., должность, адрес и номер телефона специалиста по фармаконадзору**

| **№** | **Ф.И.О.** | **Должность** | **Адрес** | **Телефон, эл. почта** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 1. | Денисов Станислав Аркадьевич | Старший специалист, Группа безопасности клинических исследований Департамента безопасности лекарственных средств Медицинской дирекции АО «Р-Фарм» | Россия, 123154, Москва, Ленинский проспект, д. 111, к.1. | моб.: +7 (985) 997-60-63  Эл. почта: denisov@rpharm.ru. |

**Наименования и адреса клинических и других медицинских и/или технических служб и/или организаций, вовлеченные в исследование**

| **№** | **Наименование организации** | **Роль в исследовании** | **Ф.И.О. ответственного лица** | **Адрес организации** | **Телефон, факс, эл. почта** | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 1. | Общество с ограниченной ответственностью «РИСЕРЧ ЛАБ» (ООО «РИСЕРЧ ЛАБ») | Аналитическая лаборатория (определение концентраций общего апалутамида) | Разживин Роман, генеральный директор | 27521, г. Москва, ул. Анненская, д. 21, стр. 1 | | Тел.: +7 (926) 549-72-70, тел моб. +7 (926) 549-72-70  Эл. почта: info@researchlab.ru |

# СИНОПСИС

| **СИНОПСИС** | |
| --- | --- |
| **Идентификационный номер протокола:** | CL021153255 |
| **Название исследования:** | Открытое рандомизированное исследование в параллельных группах сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препарата DT-APL, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 60 мг, (АО «Р-Фарм», Россия) в сравнении с референтным препаратом Эрлеада, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 60 мг, (ООО «Джонсон & Джонсон», Россия) у здоровых добровольцев |
| **Краткое название:** | Нет |
| **Фаза клинического исследования:** | Исследование биоэквивалентности |
| **Тип исследования:** | интервенционное |
| **Спонсор 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 |
| **Исследуемый препарат (Т):** | Внутренний код препарата: DT-APL (L021153)  Торговое название: АПАЛУТАМИД  Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой  МНН: апалутамид  Дозировка: 60 мг  Производитель: BDR Pharmaceuticals International Pvt Ltd, Индия  Получатель РУ: АО «Р-Фарм», Россия. |
| **Препарат сравнения (R):** | Торговое название: Эрлеада  Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой  МНН: апалутамид  Дозировка: 60 мг  Производитель: Янссен Орто ЛЛС, Пуэрто-Рико, США  Выпускающий контроль качества: Янссен-Силаг С.п.А., Италия  Владелец РУ: ООО «Джонсон & Джонсон», Россия |
| **Исследовательские центры:** | Общество с ограниченной ответственностью «РИСЕРЧ ЛАБ» (ООО «РИСЕРЧ ЛАБ»).  Юридический адрес: 127521, г. Москва, ул. Анненская, д. 21 стр. 1, эт. 2, пом. 14.  **Контактное лицо:**  Главный исследователь: Тавлуева Евгения Валерьевна, Заместитель главного врача ООО «РИСЕРЧ ЛАБ», д.м.н  Эл. почта: tavlueva@researchlab.ru.  Тел.: + 7 (905) 962-51-58; Факс: +7 (499) 369-40-89. |
| **Фармакокинетическая лаборатория:** | ООО «РИСЕРЧ ЛАБ»  Юридический и фактический адрес:  27521, г. Москва, ул. Анненская, д. 21, стр. 1.  **Контактное лицо:**  Разживин Роман, генеральный директор.  Тел моб. +7 (926) 549-72-70  Тел. рабочий +7(495)775-92-08  Эл. почта: info@researchlab.ru |
| **Цели исследования:** | * Установить биоэквивалентность препаратов DT-APL (АО «Р-Фарм», Россия) и Эрлеада (ООО «Джонсон & Джонсон», Россия), при однократном пероральном приеме натощак здоровыми добровольцами. |
| **Задачи исследования:** | * Определить и сравнить фармакокинетические параметры апалутамида после однократного перорального приема натощак препарата DT-APL (АО «Р-Фарм», Россия) и Эрлеада (ООО «Джонсон & Джонсон», Россия), содержащих апалутамид в дозе 60 мг, у здоровых добровольцев. * Определить и сравнить частоту НЯ и СНЯ после однократного перорального приема натощак препарата DT-APL (АО «Р-Фарм», Россия) и Эрлеада (ООО «Джонсон & Джонсон», Россия), содержащих апалутамид в дозе 60 мг, у здоровых добровольцев. |
| **Дизайн исследования:** | Данное клиническое исследование биоэквивалентности препаратов DT-APL (АО «Р-Фарм», Россия) и Эрлеада (ООО «Джонсон & Джонсон», Россия), при их однократном пероральном приеме натощак здоровыми добровольцами имеет дизайн открытого рандомизированного исследования в параллельных группах.  В исследование будет включено (рандомизировано) 46 здоровых добровольцев; скринировано – максимум 85 здоровых добровольцев.  В исследовании предусмотрена замена добровольцев дублерами до первого приема исследуемых продуктов (до 6 добровольцев в общей сложности). Дублеры и добровольцы из основной выборки госпитализируются совместно во время первой госпитализации. Дублеры продолжают находиться в исследовательском центре до первого приема исследуемого продукта, но не принимают его пока находятся в статусе дублера. В случае выбывания добровольца до первого приема исследуемого продукта он заменяется дублером, который становится полноценным участником основной выборки и осуществляет прием препарата в соответствии с протоколом исследования, его данные подлежат анализу совместно с данными других включенных добровольцев. После приема первой дозы апалутамида замена добровольцев дублерами запрещена. Данные, полученные от дублеров, которые впоследствии не вошли в основную выборку, не подлежат анализу. Таким образом, дублеры не могут проходить процедуры исследования вне основной выборки, что согласуется с рекомендациями ЕАЭС (Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза, 2016[[1]](#footnote-1)). |
| **Подписание формы ИС и рандомизация**  Перед включением в исследование добровольцам будет предоставлена полная информация о данном клиническом исследовании, его целях, а также рисках, связанных с участием в нем. После подписания добровольцем Формы информированного согласия (ИС), он пройдет обследование в рамках скрининг-периода. По завершении скринингового обследования врач-исследователь принимает решение о возможности/невозможности включения добровольца в исследование.  Если доброволец соответствует критериям отбора, он будет рандомизирован в одну из двух групп (№1 или №2) с приемом исследуемого препарата или препарата сравнения, в соотношении 1:1. Рандомизация добровольцев в исследовании будет осуществляться методом рандомизационных конвертов. Добровольцы в группе №1 будут, например, получать исследуемый препарат (Т), в группе №2 — препарат сравнения (R). Точный номер группы и соответствующий ему исследуемый продукт будут указаны в содержимом рандомизационного конверта.  Рандомизация проводится в день накануне первого дозинга исследуемым продуктом. Рандомизацию всех добровольцев в исследование допустимо производить несколькими когортами. |
| **Периоды исследования**  В целом, исследование будет включать следующие периоды:  1) **Период скрининга:**  дни -6 - 0 (перед рандомизацией и включением в исследование).  2) **Период оценки ФК:**  дни 1 – 4.  Он включает в себя процедуры, связанные с приемом исследуемого препарата или препарата сравнения, наблюдение за участником исследования и забор образцов крови для исследования концентрации апалутамида.  3) **Период последующего наблюдения**:  дни 5 – 30(±2). |
| **Госпитализация и визиты**  В период скрининга добровольцам будет выполнено тестирование на SARS-CoV-2 методом ПЦР или с помощью экспресс-теста на антиген вируса SARS-CoV-2 при подозрении на наличие ОРВИ, далее тестирование будет проводиться до начала очередной госпитализации, не более чем за 24 часа до начала очередной госпитализации в случае выявления у добровольца симптомов ОРВИ, или если исследователь сочтет это необходимым.  Все добровольцы будут госпитализированы однократно на протяжении исследования (во время Периода оценки ФК), в плановом порядке, накануне дня приема одного из исследуемых продуктов, не менее, чем за 12 часов до запланированного приема препарата, и будут продолжать находится в клиническом центре не менее 24 часов после приема препарата. Через 48 часов в день 3 добровольцы посетят исследовательский центр для забора образцов крови для исследования концентрации апалутамида. Через 72 часа в день 4 добровольцы посетят исследовательский центр для забора образцов крови для исследования концентрации апалутамида, а также для оценки общего состояния врачом-исследователем и сдачи проб крови и мочи для проведения лабораторных анализов.  В исследовании, в общей сложности, предусмотрены: скрининг-период, 4 визита (один из которых предполагает госпитализацию, 2 амбулаторных визита в период оценки ФК и 1 амбулаторный визит в период последующего наблюдения) и 1 телефонный контакт (на 30±2 день исследования). |
| **Режим приема пищи и воды**  Добровольцы не должны принимать пищу, как минимум за 10 часов до и в течение 4 часов после приема препарата во время Периода оценки ФК в исследовании.  По прошествии 4 часов после приема препарата осуществляется первый прием пищи, дальнейшие приемы пищи в период госпитализации осуществляются в соответствии со стандартным графиком и рационом, установленным в исследовательском центре.  В течение 1 часа до и 3 часов после приема препарата запрещен прием жидкости за исключением 200 мл негазированной питьевой воды комнатной температуры, которой доброволец запивает принимаемый препарат, и 200 мл негазированной питьевой воды комнатной температуры, которую добровольцу необходимо будет выпить через 2 часа после приема исследуемого продукта. Через 3 часа устанавливается свободный питьевой режим. |
| **Забор образцов крови**  Забор образцов крови для определения концентрации апалутамида будет производиться перед каждым приемом препарата и спустя 20 мин, 40 мин, 1 ч, 1 ч 15 мин, 1 ч 30 мин, 1 ч 45 мин, 2 ч, 2 ч 15 мин, 2 ч 30 мин, 3 ч, 3 ч 30 мин, 4 ч, 5 ч, 6 ч, 8 ч, 12 ч, 24 ч, 48 ч и 72 часа от момента приема препарата в Периоде оценки ФК (всего 20 заборов крови на протяжении всего исследования – не считая образцов крови для клинического и биохимического анализа).  В общей сложности, у 46 рандомизированных добровольцев будет забрано максимум 920 биообразцов (не считая образцов крови для клинического и биохимического анализа). |
| **Аналитическая методика**  Количественное определение общего апалутамида в плазме крови будет осуществляться с помощью высокочувствительного и селективного метода высокоэффективной жидкостной хроматографии и тандемной масс-спектрометрии (ВЭЖХ-МС/МС) с использованием внутреннего стандарта[[2]](#footnote-2). Полная валидация биоаналитического метода определения общего апалутамида в плазме крови плазме крови и выполнение анализа образцов исследования будут проведены в соответствии с рекомендациями ЕАЭС (Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза, 2016[[3]](#footnote-3)), EMA (Guideline on bioanalytical method validation, EMEA/CHMP/EWP/192217/2009 Rev. 1 Corr. 2, 21.07.2011) и стандартными процедурами лаборатории.  Нижний предел количественного определения составит не более 2 нг/мл. |
| **Обследование добровольцев**  На скрининге, для принятия решения о возможности приема добровольцем исследуемых продуктов в течение исследования, добровольцам будет проведен сбор жалоб, анамнеза жизни, сбор демографических данных, сбор данных о сопутствующей терапии, сбор данных о репродуктивной функции (фертильность, либидо, эректильная функция), будут измерены рост и масса тела, жизненно-важные показатели (АД, частота пульса и температура тела), проведен физикальный осмотр, выполнены тест на алкоголь, анализ мочи на злоупотребление психотропными, наркотическими и психоактивными веществами, анализ на гепатиты В и С, ВИЧ и сифилис, клинический и биохимический анализы крови, ПЦР-тест на вирус SARS- CoV-2 (или экспресс-тест на антиген вируса SARS-CoV-2) при необходимости, общий анализ мочи, ЭКГ и флюорография / рентген грудной клетки (допускается использование результатов ранее проведенной флюорографии / рентгена грудной клетки в сроки, не превышающие 9 месяцев до даты включения (рандомизации) в исследование). При необходимости будет проводиться повторное определение (ре-тест) отдельных лабораторных показателей с дополнительным визитом в исследовательский центр. Ре-тест допустимо проводить один раз для каждого добровольца. Ре-тест проводится в случае повреждения образца (например, свернулась кровь, произошел гемолиз, нарушение герметичности пробирки или другое повреждение), либо при выявленных ошибках в ходе проведения забора или анализа образца крови, либо при иной необходимости, письменно обоснованной со стороны врача-исследователя.  Перед приемом одного из исследуемых продуктов добровольцам будут выполнены тест на алкоголь и анализ мочи на злоупотребление психотропными, наркотическими и психоактивными веществами, с целью обеспечения того, что участие добровольца является валидным.  С целью мониторинга безопасности через 2, 12, 24, 48 и 72 часа после приема исследуемого препарата/препарата сравнения будет производиться измерение жизненно-важных показателей (АД, частота пульса и температура тела), также на 4-й день после приема одного из исследуемых продуктов будут производиться следующие манипуляции: физикальный осмотр, клинический и биохимический анализы крови (АЛТ, АСТ, общий билирубин, креатинин, ТТГ, триглицериды, ЛПНП, ЛПВП), общий анализ мочи, измерение массы тела, проведение ЭКГ (длительность интервала QТ, расчет корригированного интервала QТc). Кроме того, на протяжении всего исследования проводится регистрация нежелательных явлений и сбор данных о сопутствующей терапии. Также будет производиться сбор информации о соблюдении добровольцем и его половой партнершей надлежащих методов контрацепции, предусмотренных для участников настоящего исследования.  После приема исследуемого препарата / препарата сравнения добровольцы будут наблюдаться в общей сложности в течение 30 дней для оценки безопасности. На 22±1 день исследования предусмотрен визит по наблюдению за безопасностью добровольцев, в рамках которого будут проводиться следующие процедуры: физикальный осмотр, измерение жизненно-важных показателей (АД, частота пульса и температура тела) и массы тела, клинический и биохимический анализы крови (АЛТ, АСТ, общий билирубин, креатинин, ТТГ), общий анализ мочи, ЭКГ, регистрация нежелательных явлений. На 30±2 день исследования предусмотрен телефонный контакт с участниками исследования для оценки их самочувствия и наличия/отсутствия нежелательных явлений. После окончания участия в исследовании и до истечения 3-х месяцев после в случае наступления беременности половых партнерш, добровольцам следует выполнить процедуры, предусмотренные в общем случае наступления беременности (передать партнерше контактные данные исследователя для связи с ним). |
| **Планируемый объем выборки:** | 46 рандомизированных (включенных) добровольцев (по 23 добровольца в группе), с учетом возможного выбывания добровольцев на этапе скрининга – до 85 скринированных добровольцев.  В исследовании предусмотрена замена добровольцев дублерами до первого приема исследуемых продуктов (до 6 добровольцев в общей сложности). Дублеры и добровольцы из основной выборки госпитализируются совместно во время первой госпитализации. Дублеры продолжают находиться в исследовательском центре до первого приема исследуемого продукта, но не принимают его пока находятся в статусе дублера. В случае выбывания добровольца до первого приема исследуемого продукта он заменяется дублером, который становится полноценным участником основной выборки и осуществляет прием препарата в соответствии с протоколом исследования, его данные подлежат анализу совместно с данными других включенных добровольцев. После приема первой дозы апалутамида замена добровольцев дублерами запрещена. Данные, полученные от дублеров, которые впоследствии не вошли в основную выборку, не подлежат анализу. Таким образом, дублеры не могут проходить процедуры исследования вне основной выборки, что согласуется с рекомендациями ЕАЭС (Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза, 2016[[4]](#footnote-4)). |
| **Популяция:** | Взрослые здоровые добровольцы мужского пола в возрасте 18-45 лет. |
| **Критерии включения:** | 1. Подписание формы информированного согласия. 2. Возраст от 18 до 45 лет. 3. Мужской пол. 4. Индекс массы тела (ИМТ) в пределах 18,5 – 30,0 кг/м2. 5. Верифицированная оценка «норма», по данным физикального обследования, стандартных клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования: 6. результаты общего и биохимического анализов крови, общего анализа мочи и ЭКГ в пределах нормальных значений, принятых в исследовательском центре/привлеченной лаборатории. Скрининговые лабораторные исследования должны быть выполнены не более чем за 7 суток до включения в исследование; 7. показатели жизненно важных функций в пределах нормы: САД – 90-129 мм рт. ст., ДАД – 60-85 мм рт. ст., частота пульса – 60 – 100 уд. /мин, температура тела – 36,1 – 37,0 ℃; 8. отсутствие хронических инфекций (туберкулеза) и хронических воспалительных заболеваний в анамнезе; 9. отсутствие гепатита В, С, ВИЧ и сифилиса; 10. удовлетворительное самочувствие (по мнению добровольца) в течение 30 дней перед включением в исследование. 11. оценка «норма» по результатам физикального обследования врачом-исследователем на скрининге. 12. Отсутствие указаний на злоупотребление алкоголем или на наркотическую зависимость на момент включения в исследование или в анамнезе (подтвержденный срок до 3-х месяцев до момента включения в исследование). 13. Способность добровольца, по мнению исследователя, соблюдать процедуры Протокола. 14. Готовность добровольцев мужского пола и их половых партнерш с сохраненной репродуктивной функцией использовать надежные методы контрацепции, начиная за 7 дней до включения в исследование и до 3 месяцев после получения последней дозы исследуемого продукта. Надежные методы контрацепции предполагают применение 1-го барьерного способа в комбинации с одним из следующих: спермициды у мужчины, внутриматочная спираль / пероральные контрацептивы у женщины. 15. Готовность не употреблять алкоголь за 72 часа до приема и в течение 14-и дней после приема исследуемого препарата / препарата сравнения, а также за 24 часа до каждого визита в период наблюдения. 16. Готовность не употреблять грейпфрут, гранат, горький апельсин, сок этих фруктов или продукты с их содержанием за 7 дней до приема исследуемого препарата / препарата сравнения и в течение 14 дней после приема. 17. Готовность не употреблять кофе и другие продукты, содержащие метилксантины (чай, кока-кола, шоколад), энергетические напитки за 72 часа до приема исследуемого препарата / препарата сравнения и в течение 14 дней после приема. |
| **Критерии невключения:** | 1. Психические заболевания и другие состояния, которые могут повлиять на способность добровольца следовать протоколу исследования. 2. Хирургические вмешательства на желудочно-кишечном тракте в анамнезе (за исключением аппендэктомии не менее чем за 30 календарных дней до проведения скринингового обследования). 3. Невозможность установить венозный катетер для забора образцов крови (например, вследствие заболеваний кожи в местах венепункции). 4. Отягощенный аллергологический анамнез. 5. Гиперчувствительность к компонентам, входящим в состав препаратов DT-APL, Эрлеада или лекарственным средствам одного с ними класса. 6. Курение более 10 сигарет в день и/или отказ ограничить курение в течение всего исследования. 7. Прием более 10 ед. алкоголя в неделю (1 ед. алкоголя эквивалентна ½ л пива, 200 мл вина или 50 мл крепких алкогольных напитков) или анамнестические сведения об алкоголизме, наркомании или злоупотреблении лекарственными средствами. 8. Прием лекарственных препаратов, оказывающих выраженное влияние на гемодинамику, функцию печени и др. (барбитураты, омепразол, циметидин и т.д.), менее чем за 30 дней до включения в исследование. 9. Регулярный прием внутрь или парентеральное введение любых лекарственных препаратов, в том числе безрецептурных средств, витаминов и биологически активных добавок, менее чем за 14 календарных дней до включения в исследование. 10. Прием субстратов изофермента CYP3А4 (дарунавир, фелодипин, мидазолам, симвастатин), изофермента CYP2C19 (диазепам, омепразол), изофермента CYP2C9 (варфарин, фенитоин), УДФ-глюкуронозилтрансферазы (левотироксин, вальпроевая кислота), субстратов транспортеров P-gp (колхицин, дабигатрана этексилат, дигоксин), белка резистентности рака молочной железы (BCRP) или транспортного полипептида органических анионов 1B1 (OATP1B1) (например, лапатиниб, метотрексат, розувастатин, репаглинид) менее чем за 30 дней до включения в исследование. 11. Прием ингибиторов изофермента CYP2C8 (например, гемфиброзил, клопидогрел), ингибиторов изофермента CYP3A4 (например, итраконазол, кетоконазол, ритонавир, кларитромицин), индукторов изоферментов CYP2C8 или CYP3A4 менее чем за 30 дней до включения в исследование. 12. Прием антикоагулянтов, метаболизируемых CYP2C9 (например, варфарин, аценокумарол) менее чем за 14 календарных дней до включения в исследование. 13. Хронические заболевания сердечно-сосудистой, бронхолегочной, нейроэндокринной системы, а также заболевания желудочно-кишечного тракта, печени, почек, крови. 14. Острые инфекционные заболевания менее чем за 4 недели до планируемой даты рандомизации в исследование. 15. Мышечно-скелетные заболевания, миалгия, судороги в анамнезе. 16. Удлиненный интервал QT в анамнезе или наличие соответствующих факторов риска, в том числе в связи с приемом лекарственных препаратов (таких, как хинидин, дизопирамид, амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид). 17. Наличие сексуальной дисфункции на скрининге или в анамнезе (нарушения либидо и эректильной функции), наличие заболеваний, способных оказать влияние на сексуальную функцию. 18. Снижение фертильности в анамнезе. 19. Донорство 450 мл и более крови или плазмы в течение 60 календарных дней перед включением в исследование и планирование донорства крови в течение 30-и дней после приема исследуемого препарата / препарата сравнения. 20. Планируемое донорство спермы в течение 3 месяцев после последнего приема исследуемого препарата / препарата сравнения. 21. Участие в любых клинических исследованиях лекарственных средств менее чем за 30 календарных дней до включения в исследование. 22. Предшествующее участие в этом же исследовании. 23. Соблюдение любой диеты (вегетарианской, веганской, в том числе с ограничением употребления поваренной соли) в течение 2 недель до планируемой даты рандомизации в исследование. 24. Соблюдение особого образа жизни (например, работа в ночное время, экстремальные физические нагрузки). 25. Положительный анализ мочи на запрещенные препараты (кокаин, опиаты, марихуана, барбитураты, амфетамины, метамфетамин, бензодиазепины, метадон, фенциклидин, МДМА/ «экстази»). 26. Положительный тест на содержание паров алкоголя в выдыхаемом воздухе. 27. Положительные результаты теста крови на ВИЧ, сифилис, гепатиты В или С. |
| **Применение исследуемых продуктов:** | Одна таблетка исследуемого препарата DT-APL (Т) или одна таблетка референтного препарата Эрлеада (R), содержащая 60 мг апалутамида, будет назначена каждому добровольцу однократно перорально, согласно группе, в которую распределен доброволец.  Препараты будут приниматься в исследовательском центре под наблюдением медицинского персонала. После приема препарата ротовая полость добровольцев будет осмотрена, чтобы удостовериться в том, что доброволец принял препарат.  Прием исследуемого продукта будет осуществляться следующим образом. Таблетку необходимо принять в положении «сидя», натощак, после воздержания от приема пищи в ночной период не менее 10 часов, запивая таблетку 200 мл негазированной питьевой воды комнатной температуры. В случае рвоты/диареи, возникшей в период до 4 часов (более 2-х Tmax) после приема любого из препаратов, доброволец выбывает из исследования.  Добровольцы будут проинструктированы находиться в положении «сидя» в течение 4-х часов после приема препарата (допустимо вставать и ходить, не допускается положение «лежа» до истечения 4-х часов после приема исследуемого препарата / препарата сравнения). |
| **Суммарная продолжительность исследования:** | Общая ожидаемая длительность исследования составит 12 месяцев:  - период инициации центра и набора добровольцев – 6 месяцев,  - основной период исследования и период наблюдения, а также сбор данных – 30±2 дней (порядка 1 мес.),  - очистка данных, аналитический этап и статистическая обработка результатов – 5 месяцев.  Ожидаемая продолжительность участия каждого субъекта в исследовании составит максимум 37±2 дней, включая периоды скрининга (7 дней), основной период исследования (4 дня) и период последующего наблюдения (26(±2) дней). |
| **Оценка фармакокинетики** | **Первичные конечные точки:**   * Площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» апалутамида от момента приема препарата до 72 часов после однократного приёма препарата (AUC (0-72) – AUC, усеченная в точке 72 часа); * Максимальная концентрация апалутамида в плазме крови после однократного приёма препарата (Cmax).   **Дополнительные (поисковые) конечные точки:**   * Площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» апалутамида от момента приема препарата до бесконечности после однократного приёма препарата (AUC(0-∞)); * Время достижения максимальной концентрации апалутамида в плазме крови добровольцев после однократного приёма препарата (Tmax); * Остаточная площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» апалутамида ((AUC(0-∞) - AUC (0-72))/AUC(0-∞)); * Период полувыведения апалутамида после однократного приёма препарата (T1/2); * Константа скорости элиминации апалутамида после однократного приёма препарата (Кel).   Согласно рекомендациям касательно времени забора биообразцов, представленным в Решении Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 г. №85 «Об утверждении Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза» и международном руководстве по проведению исследований биоэквивалентности (European Medicines Agency GUIDELINE ON THE INVESTIGATION OF BIOEQUIVALENCE / London, 20 January 2010 Doc. Ref.: CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr \*\*), если фаза абсорбции лекарственного препарата для приема внутрь с немедленным высвобождением не превышает 72 часов, то для сравнения длительности экспозиции в качестве альтернативы AUC(0-t) может использоваться AUC, усеченная до 72 часов (AUC(0-72)). Поэтому для любых лекарственных препаратов с немедленным высвобождением независимо от Т1/2 активного вещества отбор образцов в течение более 72 часов не требуется. Кроме того, если отбор образцов продолжается в течение 72 часов и в точке 72 часа концентрация всё ещё поддается определению, то описывать AUC(0-∞) и остаточную площадь нет необходимости, достаточно документировать сведения о AUC, усеченной в точке 72 часа (AUC(0-72)). Согласно литературным данным, после однократного перорального приема апалутамида в дозировке 240 мг, его концентрация в крови здоровых добровольцев поддается определению в точке 72 часа, более того, она продолжает определяться в течение как минимум 7-и дней.[[5]](#footnote-5) Соответственно, оценка AUC(0-∞) и остаточной площади в настоящем исследовании может быть невыполнима. Дополнительно могут быть описаны константа скорости терминальной элиминации (Kel) и T1/2.  Основываясь на результатах ранее проведенных фармакокинетических исследований известно, что T1/2 апалутамида составляет 3 дня, что характеризует апалутамид, как лекарственное средство с немедленным высвобождением, но длительным периодом полувыведения. Таким образом, по результатам определения концентрации апалутамида в полученных образцах, в случае апалутамида считается обоснованным и достаточным расчет следующих ФК-параметров: основных, включающих AUC(0-72) (AUC, усеченная в точке 72 часа), и Сmax; и дополнительного – Tmax. Дополнительно также будут рассчитаны Kel и T1/2, если полученный фармакокинетический профиль в терминальной фазе будет надежно охарактеризован (позволит построить регрессию).  **Установление биоэквивалентности:**  Установление биоэквивалентности препаратов будет производиться путем сравнения границ 90% доверительных интервалов для отношений средних геометрических значений фармакокинетических параметров AUC (0-72) и Cmax апалутамида (в исходных единицах) после приема исследуемого препарата и препарата сравнения, с границами эквивалентности, установленными как равные 80,00 – 125,00%, согласно рекомендациям руководств: Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза, 2016 г.[[6]](#footnote-6); Руководство по экспертизе лекарственных средств ФГБУ «НЦ ЭСМП», 2013 г.[[7]](#footnote-7)), так и международными руководствами (Guideline on the investigation of bioequivalence. Doc. Ref.: CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr \*\*, 2010).  **Методы оценки фармакокинетики:**  Фармакокинетика будет анализироваться путем определения концентрации апалутамида в плазме крови биоаналитическим методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС/МС). Забор образцов крови в группах будет производиться непосредственно перед приемом и далее спустя 20 мин, 40 мин, 1 ч, 1 ч 15 мин, 1 ч 30 мин, 1 ч 45 мин, 2 ч, 2 ч 15 мин, 2 ч 30 мин, 3 ч, 3 ч 30 мин, 4 ч, 5 ч, 6 ч, 8 ч, 12 ч, 24 ч, 48 ч и 72 часа после приема исследуемого препарата/препарата сравнения. |
| **Оценка безопасности** | **Дополнительные (поисковые) конечные точки:**   * Частота и тяжесть всех случаев НЯ и СНЯ; * Частота случаев НЯ 3 - 4 степени по CTCAE 5.0; * Частота и тяжесть всех случаев НР и СНР; * Частота случаев НР 3 - 4 степени по CTCAE 5.0; * Все случаи досрочного прекращения участия в исследовании, связанные с НЯ/СНЯ и НР/СНР.   Оценка будет производиться за весь период участия добровольцев в исследовании.  **Методы оценки безопасности:**  С целью анализа безопасности будет производиться периодическая оценка физиологических показателей (АД, частота пульса, tо тела), гематологических (эритроциты, гемоглобин, тромбоциты, лейкоциты, нейтрофилы, лимфоциты) и биохимических (АЛТ, АСТ, общий билирубин, креатинин, ТТГ, триглицериды, ЛПНП, ЛПВП), анализа мочи, ЭКГ (длительность интервала QТ, расчет корригированного интервала QТc), измерение массы тела, а также регистрация НЯ и СНЯ. |
| **Этические и регуляторные аспекты:** | Исследование будет проводиться в полном соответствии с настоящим протоколом, требованиями ICH E6 (R2), решением от 3 ноября 2016 года №79 «Об утверждении Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза», решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. №85 "Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза", решением от 3 ноября 2016 года №77 «Об утверждении правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза», Приказом Министерства здравоохранения РФ от 1 апреля 2016 г. № 200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики», ГОСТ Р52379-2005 «Надлежащая клиническая практика», этическими принципами Хельсинкской декларации последнего пересмотра и Правилами обязательного страхования жизни и здоровья пациента, участвующего в клинических исследованиях лекарственного препарата, а также с действующим законодательством и регуляторными требованиями Российской Федерации и Евразийского Экономического Союза.  **Меры, направленные на предотвращение распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19**  В связи с эпидемиологической обстановкой Исследовательский центр работает с соблюдением санитарно-гигиенических норм по профилактике новой коронавирусной инфекции COVID-19 в соответствии с Государственным санитарно-эпидемиологическим нормированием Российской Федерации[[8]](#footnote-8), [[9]](#footnote-9). Так как в ходе проведения исследования возможен контакт медицинских работников центра с лицами с подозрением на заболевание, работа Исследовательского центра организована также в соответствии с методическими рекомендациями по организации противоэпидемических мероприятий в медицинских организациях, осуществляющих оказание медицинской помощи пациентам с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) (подозрением на заболевание) в стационарных условиях, в том числе по использованию средств индивидуальной защиты работниками медицинских организаций при оказании различных видов медицинской помощи пациентам с COVID-19 (подозрением)[[10]](#footnote-10) и согласно действующей на момент проведения исследования версии Временных методических рекомендаций Минздрава России (на момент подготовки настоящего Протокола актуальной является версия 18 от 26.10.2023 г. [[11]](#footnote-11)). |
| **Статистическая методология** | **Расчет размера выборки**  Цель исследования — установить биоэквивалентность препарата DT-APL (АО «Р-Фарм», Россия) и Эрлеада (ООО «Джонсон & Джонсон», Россия). Таким образом, по своему дизайну это исследование эквивалентности.  На основании данных, представленных в открытых литературных источниках, межиндивидуальный коэффициент вариации (CVinter) апалутамида составляет до 21,7%[[12]](#footnote-12). Этот показатель был взят для расчета.  Таким образом, исходный объём выборки в исследовании составляет:  - дизайн исследования: параллельный (2 parallel groups), логарифмированные данные (мультипликативная модель)  *alpha = 0.05, target power = 0.8*  *BE margins = 0.8 ... 1.25*  *True ratio = 0.95, CV = 0.217*  *Sample size (total)*  *n power*  *42 0.810180*  Учитывая невысокий потенциальный риск выбывания добровольцев из исследования, рекомендуется включить в исследование 46 добровольцев, по 23 добровольца в каждую группу. С учетом возможного отсева добровольцев на этапе скрининга в скрининге примут участие не более 85 добровольцев.  До первого приема исследуемого продукта в День 1 предусмотрена возможность замены добровольцев дублерами до требуемого количества, но не более 6 дублеров за исследование. Дублеры и добровольцы из основной выборки госпитализируются совместно во время первой госпитализации. Дублеры продолжают находиться в исследовательском центре до первого приема исследуемого продукта, но не принимают его пока находятся в статусе дублера. В случае выбывания добровольца до первого приема исследуемого продукта он заменяется дублером, который становится полноценным участником основной выборки и осуществляет прием препарата в соответствии с протоколом исследования, его данные подлежат анализу совместно с данными других включенных добровольцев. После приема первой дозы апалутамида замена добровольцев дублерами запрещена. Данные, полученные от дублеров, которые впоследствии не вошли в основную выборку, не подлежат анализу. Таким образом, дублеры не могут проходить процедуры исследования вне основной выборки, что согласуется с рекомендациями ЕАЭС (Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза, 2016[[13]](#footnote-13)).  **Выбор популяций для анализа**  ***Оценка концентрации апалутамида***  Популяция будет состоять из добровольцев, от которых получена, по крайней мере, одна проба для ФК анализа с концентрацией апалутамида ≥НПКО при одном измерении.  ***Анализ фармакокинетики***  Популяция будет представлена добровольцами, от которых получены данные по концентрации апалутамида, достаточные для надлежащей оценки хотя бы одного ФК параметра.  ***Статистический анализ и оценка биоэквивалентности***  Популяция для статистического анализа и оценки биоэквивалентности будет состоять из всех добровольцев популяции для оценки ФК параметров, за исключением следующих случаев:   1. субъекты, в плазме которых концентрация референтного лекарственного препарата не определяется или определяется лишь в незначительных количествах. Концентрации анализируемого вещества у субъекта признаются очень низкими, если его AUC не превышает 5% от средней геометрической AUC референтного лекарственного препарата (рассчитанной без учета данных субъекта с выбросами). Исключение данных по этой причине допустимо лишь в единичных случаях, и в целом ставит под сомнение достоверность (валидность) проведенного исследования. 2. субъекты с ненулевой исходной концентрацией анализируемого вещества, превышающей 5% от Cmax. Такие данные необходимо исключить из исследования биоэквивалентности. 3. субъекты, у которых отсутствуют данные о концентрации вещества в 3 и более точках забора или в 2 точках забора подряд в течение первых 2 часов. 4. субъекты, в отношении которых имеется достоверная информация о наличии/воздействии факторов, способных оказать влияние на фармакокинетику действующего вещества в период оценки фармакокинетики (например, возникновение рвоты и/или диареи в период более 2-х Tmax после приема препарата, прием запрещенных препаратов сопутствующей терапии, параллельное участие в другом клиническом исследовании и др.).   Решение об исключении добровольца из исследования должно быть принято до начала статистического анализа ФК параметров.  ***Анализ безопасности***  Оценка демографических и исходных характеристик будет производиться как в популяции для оценки биоэквивалентности, так и в популяции для оценки безопасности (в случае, если они будут отличаться).  Демографические и исходные характеристики будут представлены описательными статистиками или абсолютными значениями и долями/процентами.  **Методы статистического анализа**  Статистическая обработка полученных данных будет производиться с помощью ПО Statistica 10.0 и/или статистического пакета R и/или пакета прикладных программ WinNonlin 6.3 и/или других валидированных статистических пакетов. Выбор метода статистического анализа для прочих показателей будет определяться типом исходных данных, видом распределения.  Для количественных данных, к которым относятся основные демографические показатели, клинико-лабораторные данные (результаты оценки физикальных параметров и результаты анализов) и фармакокинетические показатели вначале будет выполняться проверка нормальности распределения с помощью критерия Шапиро-Уилка и графическим методом. Количественные показатели, полученные в ходе исследования, будут обрабатываться по правилам описательной статистики. Для описания количественных переменных, распределенных по нормальному закону, запланировано использование следующих характеристик: среднее значение, стандартное отклонение. Для описания количественных данных, распределенных по отличному от нормального закону распределения, предполагается описание при помощи медианы и квартилей.  Для описания категориальных данных (частота НЯ/СНЯ) будут использоваться абсолютные значения и проценты или доли.  Количественные показатели, полученные в ходе исследования, будут представлены описательными статистиками.  **Подготовка отчетов**  После завершения участия всеми добровольцами, будет подготовлен итоговый отчет об исследовании, включающий в себя анализ фармакокинетики и биоэквивалентности и анализ безопасности. |

# ОБОСНОВАНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

## Введение

### Обзор данных по патогенезу, эпидемиологии и текущим вариантам терапии заболевания

#### Эпидемиология и значимость заболевания

Рак предстательной железы (РПЖ) – это злокачественное новообразование, возникающее из эпителия желез предстательной железы.

Наиболее высокая заболеваемость у афроамериканцев, проживающих в США (на 60 % выше, чем у белых американцев), наименее высокая – у китайцев, проживающих в Китае [1]. Помимо расовых особенностей факторами риска развития РПЖ считают генетическую предрасположенность, возраст мужчины и особенности питания. Также риск развития РПЖ повышается у мужчин, употребляющих большое количество жиров животного происхождения [2].

РПЖ является одним из наиболее распространенных злокачественных заболеваний у мужчин. В мире ежегодно диагностируют около 1,6 миллиона случаев РПЖ, а 366 тысяч мужчин ежегодно погибают от этой патологии [3]. Именно с этим связан тот факт, что диагностике и лечению данной патологии в последнее время уделяется все больше внимания как за рубежом, так и в Российской Федерации. Наиболее высокие показатели заболеваемости РПЖ отмечены в США, Канаде и вряде стран Европы, где он выходит на первое место в структуре онкологических заболеваний у мужчин. Так, по данным Национального института рака (National Cancer Institute) США, с 1986 по 1992 гг. показатель заболеваемости РПЖ среди белого населения вырос на 108 % и на 102 % для чернокожих американцев. В Российской Федерации заболеваемость РПЖ также неуклонно возрастает. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения России РПЖ занимает второе место, что соответствует 14,5 % от всех диагностированных новообразований у мужчин после опухолей трахеи, бронхов, легкого (17,4 %) [4]. Так, в 2017 г. впервые выявлено 40785 новых случаев РПЖ и стандартизованный показатель составил 40,47 на 100 тыс. населения. Прирост заболеваемости с 2007 по 2017 гг. – 70,61% при среднем темпе прироста за 2017 г. – 5,09 %. Смертность от РПЖ в России увеличилась в течение истекших 10 лет. В 2017 г. в России от РПЖ умерло 12 565 мужчин. За 10 лет (с 2007 по 2017 гг.) прирост показателя смертности составил 13,85% при среднегодовом темпе прироста 1,29%. Несмотря на совершенствование методов диагностики РПЖ и внедрение ПСА-мониторинга, заболеваемость запущенными формами РПЖ в России остается высокой. По данным на 2018 г., метастатический РПЖ IV стадии, при которой уже невозможно проведение радикального лечения данных пациентов, верифицирован у 18,9% пациентов. Местнораспространенный РПЖ без наличия регионарных и отдаленных метастазов (III стадия РПЖ) диагностирован у 21,5% пациентов, локализованный РПЖ I–II стадии выявлен у 58,5% пациентов [5].

#### Существующие варианты терапии

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). Также для лечения гормон-чувствительного метастатического рака простаты применяется химиотерапия (например, доцетаксел), лучевая терапия (для контроля рака простаты в самой предстательной железе).

Одним из ключевых подходов к лечению КРРПЖ является предотвращение синтеза андрогенов в тканях, включая саму опухоль и метастазы. 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. 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. 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) [6]. Также для лечения применяется цитостатическая химиотерапия, иммунотерапия, таргетная терапия, лечение костных метастазов.

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. [7]

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.

Согласно клиническим рекомендациям МЗ РФ рекомендовано:

При ВУ ПСА ≤10 месяцев назначение в следующих дозировках:

* апалутамид 240 мг раз в день перорально в комбинации с АДТ до прогрессии или развития непереносимой токсичности
* энзалутамид 160 мг раз в день перорально в комбинации с АДТ до прогрессии или развития непереносимой токсичности
* или смена гормональной терапии.

При ВУ ПСА >10 месяцев рекомендуется продолжение АДТ и динамическое наблюдение или смена гормонотерапии.

#### **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 [8]. В отсутствие лиганд АР прикрепляется к белкам теплового шока и локализуется преимущественно в цитоплазме [9]. 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 [8, 10]. 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 [11].

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 оригинальный препарат Эрлеада был впервые зарегистрирован 16 сентября 2019 года.

Регистрационные исследования эффективности и безопасности апалутамида (Эрлеада) были проведены у пациентов с метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы (мГРЧПЖ) как крупного, так и небольшого объема и пациенты с неметастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (нмКРРПЖ) как крупного, так и небольшого объема.

В регистрационных исследованиях апалутамида приняло участие в общей сложности 2259 пациентов. К настоящему моменту доступны данные о безопасности апалутамида, полученные в ходе основного и дополнительных клинических исследований апалутамида и в ходе постмаркетингового наблюдения.

Согласно данным, полученным в исследованиях III фазы, 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%).

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 вещества и основных вспомогательных веществ, лекарственной форме (таблетки, покрытые пленочной оболочкой) и планируемой к выпуску дозировке (60 мг) референтному препарату Эрлеада (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», Россия.

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 (ООО «Джонсон & Джонсон», Россия), таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 60 мг.

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

## Названия и описание исследуемых продуктов

Исследуемые продукты в настоящем исследовании включают исследуемый препарат и препарат сравнения.

**Исследуемый препарат:**

Внутренний код препарата: DT-APL (L021153)

Торговое название: АПАЛУТАМИД

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

МНН: апалутамид

Дозировка: 60 мг

Производитель: BDR Pharmaceuticals International Pvt Ltd, Индия

Получатель РУ: АО «Р-Фарм», Россия.

**Препарат сравнения:**

Торговое название: Эрлеада

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

МНН: апалутамид

Дозировка: 60 мг

Производитель: Янссен Орто ЛЛС, Пуэрто-Рико, США

Выпускающий контроль качества: Янссен-Силаг С.п.А., Италия

Владелец РУ: ООО «Джонсон & Джонсон», Россия

Как отмечено выше, DT-APL – воспроизведенный препарат апалутамида, разработанный BDR Pharmaceuticals International Pvt Ltd, Индия. По качественному и количественному составу действующего и основных вспомогательных веществ, лекарственной форме и дозировке препарат DT-APL (АО «Р-Фарм», Россия) полностью соответствует оригинальному препарату апалутамида – Эрлеада (ООО «Джонсон & Джонсон», Россия), имея минимальные различия в качественном и количественном составе некоторых вспомогательных веществ, что позволяет предполагать также эквивалентность фармакологических свойств обоих препаратов.

## Сводное изложение потенциально имеющих клиническую значимость результатов доклинических исследований, а также результатов клинических исследований, значимых для данного исследования

В данном разделе приведены литературные данные о доклинических и клинических исследованиях апалутамида, в частности оригинального препарата апалутамида – Эрлеада (ООО «Джонсон & Джонсон», Россия).

### Доклинические исследования

#### Доклиническая фармакодинамика

**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.

**Первичная и вторичная фармакодинамика**

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

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).

В исследованиях *in vitro* 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 %.

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.

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.

Проведены исследования вторичной фармакодинамики для оценки способности апалутамида взаимодействовать с различными рецепторами, каналами и транспортерами. 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 [12]. 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).

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.

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. 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.

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**

Исследований не проводилось.

#### 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). 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.

**Абсорбция**

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. 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.

**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.

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.

**Экскреция (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.

#### Токсикологические исследования

**Токсичность при однократном введении**

Апалутамид не вызывал нежелательных эффектов у самцов и самок крыс после однократного введения дозы ≤ 2000 мг/кг в исследованиях токсичности. У самцов и самок мышей при введении дозы 500 мг/кг вызывал гибель 3/12 самцов, 6/12 самок, а также тремор, судороги, гипотонию и снижение активности. У самцов и самок собак доза 40 мг/кг приводила к рвоте и водянистому стулу, 20 мг/кг – к белым деснам и ушным раковинам, холодным конечностям, а доза ≥ 10 мг/кг вызывала слюнотечение.

**Токсичность при многократном введении**

Во всех исследованиях токсичности при многократном введении апалутамид вводили перорально.

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. 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. 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, молочные железы, гипофиз, надпочечники и тимус 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 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 (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.

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 [13].

**Репродуктивная и онтогенетическая 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.

Учитывая показания к применению и популяцию пациентов, рак предстательной железы у мужчин, проведение полной программы исследований репродуктивной токсичности не оправдано [14].

### Клинические исследования

Препарат DT-APL (АО «Р-Фарм», Россия) представляет собой воспроизведенный препарат апалутамида, который полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и основных вспомогательных веществ, лекарственной форме и дозировке референтному препарату Эрлеада (ООО «Джонсон & Джонсон», Россия), имея минимальные различия в качественном и количественном составе некоторых вспомогательных веществ. Следовательно, ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального (референтного) препарата Эрлеада. В связи с этим в настоящем разделе приводятся литературные данные об эффектах апалутамида у человека, полученные в исследованиях препарата Эрлеада и представленные в открытых литературных источниках.

#### Фармакокинетика и фармакодинамика

**Фармакокинетика**

***Абсорбция***

Всасывание апалутамида после приема внутрь происходит быстро, Cmax составляет 3-5 часов после приема в форме таблеток. Всасывание апалутамида считается высоким 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.

***Распределение, метаболизм***

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.

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).

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). 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.

***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).

**Фармакодинамика**

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.

**Лекарственные взаимодействия**

Одновременное применение апалутамида 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.

Одновременное применение апалутамида 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.

Одновременное применение апалутамида с препаратами, которые являются субстратами UGT (например, левотироксин, вальпроевая кислота), может приводить к снижению экспозиции этих препаратов.

*In vitro* апалутамид является ингибитором и индуктором CYP2B6.

#### Результаты исследований эффективности и безопасности

**Эффективность**

***Результаты регистрационного исследования апалутамида 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.

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.

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.

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.

***Результаты регистрационного исследования апалутамида в монотерапии у пацентов 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). 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».

Основными критериями эффективности исследования 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. 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).

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.

**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%) [15].

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 [16].

***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. 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. 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 [14].

### Заключение и обоснование проведения исследования

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).

Для изучения апалутамида было проведено большое количество доклинических исследований. Программа фармакологических исследований апалутамида включала исследования первичной фармакодинамики, вторичной фармакодинамики и фармакодинамических взаимодействий.

Программа клинических исследований апалутамида была обширной и включала исследования фармакокинетики как у здоровых добровольцев, так и у пациентов, исследования II и III фаз для изучения эффективности и безопасности у пациентов.

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.

Апалутамид показан пациентам с метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы и неметастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (нмКРРПЖ).

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.

DT-APL – воспроизведенный препарат апалутамида, разработанный партнером АО «Р-Фарм» BDR Pharmaceuticals International Pvt Ltd, Индия. Он полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего вещества и основных вспомогательных веществ, лекарственной форме и дозировке референтному препарату апалутамида Эрлеада (ООО «Джонсон & Джонсон», Россия). Следовательно, на него можно экстраполировать литературные доклинические данные оригинального препарата Эрлеада, и рекомендовать препарат DT-APL для клинического исследования биоэквивалентности у здоровых добровольцев, с последующей государственной регистрацией.

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

## Краткое описание известных и потенциальных рисков и пользы для субъектов исследования (соотношение «риск-польза»)

### Оценка пользы

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

### Оценка рисков

**Риски, связанные с проведением процедур исследования**

При участии в исследовании доброволец будет подвергаться некоторым медицинским процедурам (измерение артериального давления, электрокардиография, взятие крови из вены, рентгенография легких / флюорография, мазок из носо- и ротоглотки для выполнения ПЦР-теста на SARS-CoV-2, которые выполняются по стандартным методикам и не представляют опасности для него.

*Взятие образца крови из локтевой вены посредством венепункции*может вызвать дискомфорт, кровотечение или появление гематомы (синяка) в месте прокалывания кожи иглой. Редко встречается обморочное состояние или местная инфекция. Врач-исследователь позаботится о предотвращении подобных явлений:

* Чтобы избежать обморочных состояний и их последствий взятие крови будет производиться в положении добровольца «лежа», «полулежа» или «сидя».
* В случае, если у добровольца начнет появляться гематома, жгут будет немедленно снят, а игла вынута из вены. После этого на место пункции будет наложена давящая повязка.
* Для предотвращения инфекционных осложнений, перед прокалыванием кожи место пункции будет продезинфицировано. После взятия крови на место пункции будет приложена стерильная салфетка/ватный шарик, смоченный антисептиком, или будет наклеен бактерицидный пластырь.

*Измерение артериального давления и частоты пульса*может вызвать неприятные, но быстро проходящие ощущения сдавливания в области предплечья от манжетки тонометра (прибора для измерения артериального давления). Персонал, выполняющий данную процедуру, осведомлен о возможности возникновения этих ощущений и будет действовать в интересах добровольца.

*Проведение электрокардиограммы (ЭКГ) и флюорографии / рентгенографии органов грудной клетки* осуществляется по стандартным методикам. При проведении ЭКГ возможен быстро проходящий дискомфорт в области наложения резиновых и/или пластиковых креплений электродов. Врач-исследователь объяснит добровольцу, что это временное явление.

*Взятие мазка из носо- и ротоглотки для проведения ПЦР-теста**на SARS-CoV-2* может вызвать дискомфорт и рвотные позывы в момент проведения. Персонал, выполняющий данную процедуру, осведомлен о возможности возникновения данных явлений и будет действовать максимально быстро.

**Риски, связанные с применением препаратов**

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 [15].

Нежелательные реакции представлены в таблице 1-1 ниже.

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 [15].

Таблица ‑. Нежелательные явления, выявленные в клинических исследованиях апалутамида.

| **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 |
| Нарушения со стороны сердца | Частые: ишемическая болезнь сердцаe  Частота неизвестна: удлинение интервала QT |
| 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 данных не представлено.[[14]](#footnote-14)

В настоящем исследовании каждый доброволец получит по 1 приему апалутамида в разовой дозе 60 мг. Таким образом, наиболее вероятными в данном исследовании являются нежелательные реакции, наблюдавшиеся при однократном применении препарата здоровыми добровольцами. 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 примут участие здоровые добровольцы только мужского пола. Ожидается, что однократный прием апалутамида в терапевтической дозе 60 мг не окажет негативного влияния на репродуктивную функцию мужчин. Участие добровольцев женского пола в КИ недопустимо, так как апалутамид имеет длительный период полувыведения и может нанести вред плоду и привести к потенциальной потере беременности. Кроме того, апалутамид негативно воздействует на фертильность мужчин, и может оказывать сходное влияние на фертильность женщин; последнее на данный момент не изучено. Субъекты исследования-мужчины с партнерами-женщинами репродуктивного потенциала должны использовать эффективные методы контрацепции во время и в течение 3 месяцев после участия в исследованиях биоэквивалентности *in vivo.* [[15]](#footnote-15) После окончания участия в исследовании и до истечения 3-х месяцев после в случае наступления беременности половых партнерш, добровольцам следует выполнить процедуры, предусмотренные в общем случае наступления беременности (передать партнерше контактные данные исследователя для связи с ним).

Прием лекарственных препаратов, характеризующихся известным взаимодействием с апалутамидом, в исследовании будет запрещен. Кроме того, за добровольцами будет производится периодический контроль, включающий физикальное обследование, измерение жизненно-важных показателей (АД, частота пульса и температура тела), измерение массы тела, проведение ЭКГ (длительность интервала QТ, расчет корригированного интервала QТc) а также контроль лабораторных показателей, включая общий анализ крови, биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, общий билирубин, креатинин, ТТГ, триглицериды, ЛПНП, ЛПВП) и общий анализ мочи. Это позволит своевременно выявить развитие НР, оказать необходимую помощь добровольцу (если такая потребуется) и при необходимости вывести его из исследования.

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

### Заключение

К настоящему моменту накоплен большой объем данных о безопасности апалутамида, как в клинических исследованиях, так и в постмаркетинговом наблюдении. С учетом полученного благоприятного профиля безопасности препарата, ожидается, что в рамках клинического исследования однократное применение как препарата DT-APL, так и препарата Эрлеадав дозе 60 мг у здоровых добровольцев, будет характеризоваться удовлетворительным профилем безопасности.

Подводя итог, можно заключить, что риски для здоровых добровольцев при однократном приеме испытуемого препарата / референтного препарата, связанные с развитием нежелательных явлений, хорошо известны, а развитие каких-либо тяжелых или жизнеугрожающих реакций крайне маловероятно. Следовательно, общее соотношение «риск–польза» при применении препарата DT-APL у здоровых добровольцев представляется приемлемым.

## Описание и обоснование способа введения, дозировки, режима дозирования и курса лечения

### Описание и обоснование дизайна

Данное клиническое исследование биоэквивалентности имеет дизайн открытого рандомизированного исследования в параллельных группах, т.е. участники исследования будут рандомизированы в одну из двух групп (№1 или №2). В группе №1 добровольцы получат исследуемый препарат (Т), в группе №2 — препарат сравнения (R). Таким образом, каждый доброволец в периоде оценки ФК получит одну таблетку исследуемого препарата DT-APL (Т) или референтного препарата Эрлеада (R), содержащей 60 мг апалутамида.

Предлагаемая открытая рандомизированная методика в параллельных группах в исследованиях биоэквивалентности (схема «T/R») допустима для препаратов с длительным периодом полувыведения, к которым относится апалутамид, и соответствует как отечественными рекомендациями по проведению исследований биоэквивалентности (Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза, 2016 г.[[16]](#footnote-16); Руководство по экспертизе лекарственных средств ФГБУ «НЦ ЭСМП», 2013 г.[[17]](#footnote-17)), так и международными руководствами (Guideline on the investigation of bioequivalence. Doc. Ref.: CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr \*\*, 2010).

В настоящем исследовании примут участие здоровые добровольцы только мужского пола. Ожидается, что однократный прием апалутамида в дозе 60 мг, значительно меньшей чем терапевтическая доза 240 мг, не окажет негативного влияния на репродуктивную функцию мужчин. Участие добровольцев женского пола в КИ недопустимо, так как апалутамида имеет длительный период полувыведения и может нанести вред плоду и привести к потенциальной потере беременности. Кроме того, апалутамид негативно воздействует на фертильность мужчин, и может оказывать сходное влияние на фертильность женщин; последнее на данный момент не изучено. Субъекты исследования-мужчины с партнерами-женщинами репродуктивного потенциала должны использовать эффективные методы контрацепции во время участия в исследовании биоэквивалентности и в течение 3 месяцев после получения последней дозы исследуемого продукта*.*[[18]](#footnote-18) После окончания участия в исследовании и до истечения 3х месяцев после получения последней дозы исследуемого продукта в случае наступления беременности половых партнерш, добровольцам следует выполнить процедуры, предусмотренные в общем случае наступления беременности (передать партнерше контактные данные исследователя для связи с ним).

Для изучения фармакокинетических показателей исследуемых препаратов будут изучены концентрации апалутамида в плазме крови натощак после его приема в дозировке 60 мг, что согласуется с продукт-специфическим руководству FDA 17, а также соответствует требованиям ЕАЭС к исследованию воспроизведенных препаратов 15.

### Описание и обоснование способа введения, дозировки, режима дозирования и курса лечения

Дозировка (60 мг, что соответствует одной таблетке, покрытой пленочной оболочкой), режим дозирования и количество применений (однократный прием) препарата DT-APL (АО «Р-Фарм», Россия) и препарата сравнения Эрлеада (ООО «Джонсон & Джонсон», Россия) были выбраны в соответствии с рекомендациями, содержащимися в Руководстве по экспертизе лекарственных средств ФГБУ «НЦ ЭСМП», 2013 г.[[19]](#footnote-19) и Правилах проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза, 2016 г.[[20]](#footnote-20)).

Препарат DT-APL (АО «Р-Фарм», Россия), таблетки, покрытые пленочной оболочкой, планируется выпускать в дозировке 60 мг. Соответственно, в клиническом исследовании сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности будет использована данная дозировка.

В клинических исследованиях у здоровых добровольцев апалутамид хорошо переносился в дозе до 240 мг, а у пациентов – в дозе до 480 мг. В связи с этим, ожидается, что 1 прием апалутамида в дозе 60 мг будет хорошо переносится добровольцами в настоящем исследовании.

С целью обеспечения максимальной безопасности применения такой дозировки апалутамида у добровольцев в рамках настоящего исследования будут учтены критерии, являющиеся противопоказаниями к назначению апалутамида.

### Обоснование выбора препарата сравнения

В соответствии Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 85 "Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза", «воспроизведенный лекарственный препарат – лекарственный препарат, имеющий такой же качественный и количественный состав действующих веществ (активных фармацевтических субстанций) и ту же лекарственную форму, что и референтный лекарственный препарат, и биоэквивалентность которого референтному лекарственному препарату подтверждается соответствующими исследованиями биодоступности»; а «референтный лекарственный препарат – лекарственный препарат, который используется в качестве эталона в исследованиях сравнительной биодоступности для нормирования исследуемых параметров».

В качестве референтного лекарственного препарата для медицинского применения рекомендуется использовать препараты в соответствии со следующим алгоритмом, согласно распоряжению Евразийской экономической коллегии от 20 февраля 2024 г.:

а) оригинальный лекарственный препарат, безопасность, эффективность и качество которого были установлены при регистрации в Союзе, а также зарегистрированный в соответствии с законодательством государств-членов («зарегистрированный в Союзе оригинальный препарат»);

б) оригинальный лекарственный препарат, зарегистрированный в странах региона Международного совета по гармонизации технических требований к лекарственным препаратам для медицинского применения (ICH), либо при обосновании его отсутствия в обращении на фармацевтическом рынке стран региона ICH или невозможности его приобретения воспроизведенный (или гибридный) лекарственный препарат, зарегистрированный как минимум в одном из государств-членов и подтвердивший свою биоэквивалентность оригинальному лекарственному препарату (при одобрении выбора воспроизведенного препарата Экспертным комитетом), при невозможности выполнения подпункта «а» настоящего пункта;

в) лекарственные препараты, утвержденные Экспертным комитетом (список решений размещен на официальном сайте Союза), при невозможности выполнения подпунктов «а» и «б» настоящего пункта;

г) лекарственный препарат, имеющий опыт применения на территории как минимум одного из государств-членов не менее 20 лет (при одобрении Экспертным комитетом), при невозможности выполнения подпунктов «а» – «в» настоящего пункта;

д) комбинированный лекарственный препарат, рассмотренный и одобренный Экспертным комитетом при невозможности выполнения подпунктов «а» – «б» настоящего пункта.

Относительно воспроизведенного препарата апалутамида DT-APL (АО «Р-Фарм», Россия) референтным является оригинальный препарат Эрлеада (производитель: Янссен Орто ЛЛС, Пуэрто-Рико, США; выпускающий контроль качества: Янссен Орто ЛЛС, США; владелец РУ: ООО «Джонсон & Джонсон», Россия).

Количественный анализ образцов из серий препаратов Эрлеада и DT-APL показал, что количественное содержание действующего вещества в данных сериях не отличается более, чем на 5%.

## Соответствие клинического исследования требованиям стандартной нормативной документации

Исследование будет проводиться в полном соответствии с настоящим протоколом, требованиями ICH GCP E6, правилами регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения в соответствии с решением Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения», правилами надлежащей клинической практики в соответствии с решением Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 79 "Об утверждении Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза" и решением Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 85 "Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза, решением Приказом Министерства здравоохранения РФ от 1 апреля 2016 г. № 200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики», ГОСТ Р52379-2005 «Надлежащая клиническая практика», этическими принципами Хельсинкской декларации последнего пересмотра и Постановлением Правительства РФ от 13.09.2010 № 714 (с изменениями на 15.10.2014) «Об утверждении типовых правил обязательного страхования жизни и здоровья пациента, участвующего в клинических исследованиях лекарственного препарата»), а также с действующим законодательством и регуляторными требованиями Российской Федерации и Евразийского Экономического Союза, такими как Конституция Российской Федерации (принята всенародным голосованием 12.12.1993 с изменениями, одобренными в ходе общероссийского голосования 01.07.2020), Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

## Описание исследуемой популяции

Взрослые здоровые добровольцы мужского пола в возрасте 18-45 лет.

## Список использованной литературы

1. Stanford J.L., Stephenson R.A., Coyle L.M. et al. Prostate Cancer Trends 1973–1995. SEER Program, National Cancer Institute, NIH Pub.; 99–4543, Bethesda: MD; 1999.
2. Denis L., Morton M.S., Griffiths K. Diet and its preventive role in prostatic disease. Eur Urol 1999;35:377–387.
3. Rider J.R. et al. Ejaculation Frequency and Risk of Prostate Cancer: Updated Results with an Additional Decade of Follow-up. Eur Urol 2016;70:974.
4. The Epidemiology of Prostate Cancer. Cold Spring Harb Perspect Med 2018 Jan 8. pii: a030361. doi: 10.1101/cshperspect.a030361.
5. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.; 2019.
6. 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
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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
14. 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
15. SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS: Apalutamide. Доступно на: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/erleada-epar-product-information\_en.pdf
16. 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.

# ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

## Цели исследования

* Установить биоэквивалентность препаратов DT-APL (АО «Р-Фарм», Россия) и Эрлеада (ООО «Джонсон & Джонсон», Россия), при однократном пероральном приеме натощак здоровыми добровольцами.

## Задачи исследования

* Определить и сравнить фармакокинетические параметры апалутамида после однократного перорального приема натощак препарата DT-APL (АО «Р-Фарм», Россия) и Эрлеада (ООО «Джонсон & Джонсон», Россия), содержащих апалутамид в дозе 60 мг, у здоровых добровольцев.
* Определить и сравнить частоту НЯ и СНЯ после однократного перорального приема натощак препарата DT-APL (АО «Р-Фарм», Россия) и Эрлеада (ООО «Джонсон & Джонсон», Россия), содержащих апалутамид в дозе 60 мг, у здоровых добровольцев.

# ИССЛЕДУЕМАЯ ГИПОТЕЗА

В основе данного клинического исследования лежит следующая гипотеза: границы двусторонних 90%-доверительных интервалов для отношений средних геометрических значений фармакокинетических параметров AUC (0-72) и Сmах (в исходных единицах) после однократного перорального приема препаратов DT-APL (АО «Р-Фарм», Россия) и Эрлеада (ООО «Джонсон & Джонсон», Россия) находятся в пределах 80,00 – 125,00%, согласно рекомендациям руководств: Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза, 2016 г.[[21]](#footnote-21); Руководство по экспертизе лекарственных средств ФГБУ «НЦ ЭСМП», 2013 г.[[22]](#footnote-22)), так и международных руководств (Guideline on the investigation of bioequivalence. Doc. Ref.: CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr \*\*, 2010).

# ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

## Основные и дополнительные исследуемые параметры, которые будут оцениваться в ходе исследования

### Первичные конечные точки

* Площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» апалутамида от момента приема препарата до 72 часов после однократного приёма препарата (AUC (0-72) – AUC, усеченная в точке 72 часа);
* Максимальная концентрация апалутамида в плазме крови после однократного приёма препарата (Cmax).

Оценка биоэквивалентности препаратов будет производиться путем сравнения границ доверительных интервалов для отношений средних геометрических значений фармакокинетических параметров AUC (0-72) и Cmax апалутамида (в исходных единицах) после приема исследуемого препарата и препарата сравнения, с границами эквивалентности, установленными как равные 80,00 – 125,00%.

### Дополнительные (поисковые) конечные точки

#### Конечные точки для оценки фармакокинетики

* Площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» апалутамида от момента приема препарата до бесконечности после однократного приёма препарата (AUC(0-∞));
* Время достижения максимальной концентрации апалутамида в плазме крови добровольцев после однократного приёма препарата (Tmax).
* Остаточная площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» апалутамида ((AUC(0-∞) - AUC (0-72))/AUC(0-∞));
* Период полувыведения апалутамида после однократного приёма препарата (T1/2).
* Константа скорости элиминации апалутамида после однократного приёма препарата (Кel).

Kel и T1/2 будут рассчитаны, если полученный фармакокинетический профиль в терминальной фазе будет надежно охарактеризован. При наличии возможности оценки Kel также будут рассчитаны AUC(0-∞) и остаточная площадь.

#### Конечные точки для оценки безопасности

* Частота и тяжесть всех случаев НЯ и СНЯ.
* Частота случаев НЯ 3 - 4 степени по CTCAE 5.0.
* Частота и тяжесть всех случаев НР и СНР.
* Частота случаев НР 3 - 4 степени по CTCAE 5.0.
* Все случаи досрочного прекращения участия в исследовании, связанные с НЯ/СНЯ и НР/СНР.

С целью анализа безопасности будет производиться периодическая оценка физиологических показателей (АД, частота пульса, tо тела), гематологических (эритроциты, гемоглобин, тромбоциты, лейкоциты, нейтрофилы, лимфоциты) и биохимических (АЛТ, АСТ, общий билирубин, креатинин, ТТГ, триглицериды, ЛПНП, ЛПВП), анализа мочи, ЭКГ (длительность интервала QТ, расчет корригированного интервала QТc), измерение массы тела, а также регистрация НЯ и СНЯ.

## Описание типа/дизайна исследования, графическая схема, процедуры и этапы исследования

**Дизайн исследования**

Данное исследование представляет собой исследование биоэквивалентности препаратов DT-APL (АО «Р-Фарм», Россия) и Эрлеада (ООО «Джонсон & Джонсон», Россия) при их однократном приеме здоровыми добровольцами натощак имеет дизайн открытого рандомизированного исследования в параллельных группах.

Цель настоящего исследования – установить биоэквивалентность препарата DT-APL (АО «Р-Фарм», Россия) и Эрлеада (ООО «Джонсон & Джонсон», Россия) в таблетках, покрытых пленочной оболочкой.

В общей сложности в исследование планируется включить (рандомизировать) 46 добровольцев (по 23 – в каждую группу). С учетом потенциального выбывания на скрининге число скринированных составит не более 85 добровольцев.

В исследовании предусмотрена замена добровольцев дублерами до первого приема исследуемых продуктов (до 6 добровольцев в общей сложности). Дублеры и добровольцы из основной выборки госпитализируются совместно во время первой госпитализации. Дублеры продолжают находиться в исследовательском центре до первого приема исследуемого продукта, но не принимают его пока находятся в статусе дублера. В случае выбывания добровольца до первого приема исследуемого продукта он заменяется дублером, который становится полноценным участником основной выборки и осуществляет прием препарата в соответствии с протоколом исследования, его данные подлежат анализу совместно с данными других включенных добровольцев. После приема первой дозы апалутамида замена добровольцев дублерами запрещена. Данные, полученные от дублеров, которые впоследствии не вошли в основную выборку, не подлежат анализу. Таким образом, дублеры не будут проходить все процедуры исследования отдельно от основной выборки, что согласуется с рекомендациями ЕАЭС (Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза, 2016 [[23]](#footnote-23)).

После того, как все включенные добровольцы завершат период терапии (либо завершат свое участие досрочно), будет проведен анализ фармакокинетики и оценка биоэквивалентности исследуемых продуктов.

Отчет о результатах этого анализа будет направлен на рассмотрение в регуляторные органы (Министерство Здравоохранения Российской Федерации).

**Подписание формы ИС и рандомизация**

Перед включением в исследование добровольцам будет предоставлена полная информация о данном клиническом исследовании, его целях, а также рисках, связанных с участием в нем. После подписания добровольцем Формы информированного согласия (ИС), он пройдет обследование в рамках скрининг-периода. По завершении скринингового обследования врач-исследователь принимает решение о возможности/невозможности включения добровольца в исследование.

Если доброволец соответствует критериям отбора, он будет рандомизирован в одну из двух групп (№1 или №2) с приемом исследуемого препарата или препарата сравнения, в соотношении 1:1. Рандомизация будет производиться с помощью осуществляться методом рандомизационных конвертов. Добровольцы, распределенные в группу №1, будут получать исследуемый препарат (Т), в группу №2 – препарат сравнения (R). Точный номер группы и соответствующий ему исследуемый продукт будут указаны в содержимом рандомизационного конверта.

Рандомизация проводится в день накануне дозинга исследуемым продуктом. Рандомизацию добровольцев в исследование допустимо производить несколькими когортами.

**Применение исследуемых продуктов (дозинг)**

В рамках исследования добровольцы примут исследуемый препарат (Т) DT-APL (АО «Р-Фарм», Россия) или препарат сравнения (R) Эрлеада (ООО «Джонсон & Джонсон», Россия) в дозе 60 мг (1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой) однократно перорально, согласно группе, в которую распределен доброволец.

Препараты будут приниматься в исследовательском центре под наблюдением медицинского персонала. После приема препарата ротовая полость добровольцев будет осмотрена, чтобы удостовериться в том, что доброволец принял препарат. Таблетку необходимо принять в положении «сидя», натощак, после воздержания от приема пищи в ночной период не менее 10 часов, запивая таблетку 200 мл негазированной питьевой воды комнатной температуры.

Добровольцы будут проинструктированы находиться в положении «сидя» в течение 4 часов после приема препарата (допустимо вставать и ходить, не допускается положение «лежа» до истечения 4-х часов после приема исследуемого препарата / препарата сравнения).

В случае рвоты/диареи, возникшей в период до 4 часов (более 2-х Tmax) после приема любого из препаратов в любом из периодов исследования, доброволец выбывает из исследования.

**Периоды исследования**

В целом, исследование будет включать следующие периоды:

1. **Период скрининга**:

Дни -6 - 0 (перед рандомизацией и включением в исследование);

1. **Период оценки ФК**:

дни 1 – 4.

Включают в себя процедуры, связанные с приемом исследуемого препарата или препарата сравнения, наблюдение за участником исследования и забор образцов крови для исследования концентрации апалутамида.

3) **Период последующего наблюдения**:

Дни 5-30 (±2)

Графическая схема исследования приведена на рисунке 4-1.

**Госпитализация и визиты**

В период скрининга добровольцам будет выполнено тестирование на SARS-CoV-2 методом ПЦР или с помощью экспресс-теста на антиген вируса SARS-CoV-2 при подозрении на наличие ОРВИ, далее тестирование будет проводиться не более чем за 24 часа до начала госпитализации в случае выявления у добровольца симптомов ОРВИ, или если исследователь сочтет это необходимым.

Все добровольцы будут госпитализированы однократно на протяжении исследования, в плановом порядке, накануне дня приема одного из исследуемых продуктов, не менее, чем за 12 часов до запланированного приема препарата, и будут продолжать находится в клиническом центре не менее 24 часов после приема препарата в Периоде оценки ФК. Прием исследуемых продуктов будет осуществляться утром в стандартное время согласно режиму и графику процедур исследовательского центра. Через 48 часов в день 3 добровольцы посетят исследовательский центр для забора образцов крови для исследования концентрации апалутамида. Через 72 часа в день 4 добровольцы посетят исследовательский центр для забора образцов крови для исследования концентрации апалутамида, а также для оценки общего состояния врачом-исследователем и сдачи проб крови и мочи для проведения лабораторных анализов.

В исследовании, в общей сложности, предусмотрены: скрининг-период, 4 визита (один из которых предполагает госпитализацию, 2 амбулаторных визита в период оценки ФК и 1 амбулаторный визит в период последующего наблюдения) и 1 телефонный контакт (на 30±2 день исследования).

**Режим приема пищи и воды**

Добровольцы не должны принимать пищу, как минимум за 10 часов до и в течение 4 часов после приема препарата во время Периода оценки ФК в исследовании. По прошествии 4 часов после приема препарата осуществляется первый прием пищи, дальнейшие приемы пищи в период госпитализации осуществляются в соответствии со стандартным графиком и рационом, установленным в исследовательском центре.

В течение 1 часа до и 3 часов после приема препарата запрещен прием жидкости за исключением 200 мл негазированной питьевой воды комнатной температуры, которой доброволец запивает принимаемый препарат, и 200 мл негазированной питьевой воды комнатной температуры, которую добровольцу необходимо будет выпить через 2 часа после приема исследуемого продукта. Через 3 часа устанавливается свободный питьевой режим.

**Забор образцов крови**

Для оценки фармакокинетики апалутамида после приема исследуемого препарата/препарата сравнения, будет производиться забор образцов крови перед каждым приемом препарата и спустя 20 мин, 40 мин, 1 ч, 1 ч 15 мин, 1 ч 30 мин, 1 ч 45 мин, 2 ч, 2 ч 15 мин, 2 ч 30 мин, 3 ч, 3 ч 30 мин, 4 ч, 5 ч, 6 ч, 8 ч, 12 ч, 24 ч, 48 ч и 72 часа от момента приема препарата в Периоде оценки ФК (всего 20 заборов крови на протяжении всего исследования – не считая образцов крови для клинического и биохимического анализа).

Допустимые отклонения в заборе образцов крови: 1 минута (включительно) для проб от 0 до 3 ч включительно, 3 минуты (включительно) для проб от 3 до 12 ч включительно, 5 минут (включительно) для пробы в точке 24 часа, 20 минут (включительно) для проб в точках 48 ч и 72 ч.

В общей сложности, у 46 рандомизированных добровольцев будет забрано максимум 920 биообразцов (не считая образцов крови для клинического и биохимического анализа).

Рисунок ‑. Схема проведения исследования.

Скрининговый период

(дни -6…0)

**Оценка биоэквивалентности**

Телефонный контакт

День 30±2 (тел. контакт)

Прием исследуемого препарата / препарата сравнения

Визит 1

(Дни 1 и 2)

**Период ФК**

**Забор образцов крови**

**Определение концентрации апалутамида в плазме крови**

**Период наблюдения**

Визит 3

(День 4)

Визит 2

(День 3)

Визит 4

(День 22±1)

**Аналитическая методика**

Количественное определение апалутамида в плазме крови будет осуществляться с помощью высокочувствительного и селективного метода высокоэффективной жидкостной хроматографии и тандемной масс-спектрометрии (ВЭЖХ-МС/МС) с использованием внутреннего стандарта[[24]](#footnote-24).

Полная валидация биоаналитического метода определения общего апалутамида в плазме крови и выполнение анализа образцов исследования будут проведены в соответствии с Руководством по экспертизе лекарственных средств, Том 1, 2014. 328с. ФГБУ «НЦЭСМП», Минздрава России, Приложением 6 Правил проведения биоэквивалентности лекарственных препаратов ЕАЭС (Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 г. №85 «Об утверждении Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза) и международным руководством EMA (ICH guideline M10 on bioanalytical method validation and study sample analysis Step5 / Committee for Medicinal Products for Human Use // 25 July 2022 EMA/CHMP/ICH/172948/2019), а также стандартными процедурами лаборатории.

Валидация ВЭЖХ-МС/МС метода включает следующие параметры: оценка матричного эффекта, селективность; оценка эффекта переноса проб аналита и внутреннего стандарта; определение линейности метода; установление нижнего предела количественного определения; точность и прецизионность внутри аналитической серии; точность и прецизионность между аналитическими сериями; процент экстракции; стабильность аналитов в процессе пробоподготовки, анализа и хранения (долгосрочное хранение в плазме крови, стабильность при разморозке-заморозке, краткосрочное хранение; хранение в растворах) и др. Параметры используемого биоаналитического метода будут подробно описаны в отчете о валидации метода.

Валидация биоаналитического метода будет завершена до начала фармакокинетического этапа исследования.

Нижний предел количественного определения апалутамида составит не более 2 нг/мл.

**Обследование добровольцев**

На скрининге, для принятия решения о возможности приема добровольцем исследуемых продуктов в течение исследования, добровольцам будет проведен сбор жалоб, анамнеза жизни, сбор демографических данных, сбор данных о сопутствующей терапии, сбор данных о репродуктивной функции (фертильность, либидо, эректильная функция), будут измерены рост и масса тела, жизненно-важные показатели (АД, частота пульса и температура тела), проведен физикальный осмотр, выполнены тест на алкоголь, анализ мочи на злоупотребление психотропными, наркотическими и психоактивными веществами, анализ на гепатиты В и С, ВИЧ и сифилис, клинический и биохимический анализы крови, ПЦР-тест на вирус SARS- CoV-2 (или экспресс-тест на антиген вируса SARS-CoV-2) при необходимости, общий анализ мочи, ЭКГ и флюорография / рентген грудной клетки (допускается использование результатов ранее проведенной флюорографии / рентгена грудной клетки в сроки, не превышающие 9 месяцев до даты включения (рандомизации) в исследование). При необходимости будет проводиться повторное определение (ре-тест) отдельных лабораторных показателей с дополнительным визитом в исследовательский центр. Ре-тест допустимо проводить один раз для каждого добровольца. Ре-тест проводится в случае повреждения образца (например, свернулась кровь, произошел гемолиз, нарушение герметичности пробирки или другое повреждение), либо при выявленных ошибках в ходе проведения забора или анализа образца крови, либо при иной необходимости, письменно обоснованной со стороны врача-исследователя.

Перед приемом одного из исследуемых продуктов добровольцам будут выполнены тест на алкоголь и анализ мочи на злоупотребление психотропными, наркотическими и психоактивными веществами, с целью обеспечения того, что участие добровольца является валидным.

С целью мониторинга безопасности через 2, 12, 24, 48 и 72 часа после приема исследуемого препарата/препарата сравнения будет производиться измерение жизненно-важных показателей (АД, частота пульса и температура тела), также на 4-й день после приема одного из исследуемых продуктов будут производиться следующие манипуляции: физикальный осмотр, клинический и биохимический анализы крови (АЛТ, АСТ, общий билирубин, креатинин, ТТГ, триглицериды, ЛПНП, ЛПВП), общий анализ мочи, измерение массы тела, проведение ЭКГ (длительность интервала QТ, расчет корригированного интервала QТc). Кроме того, на протяжении всего исследования проводится регистрация нежелательных явлений и сбор данных о сопутствующей терапии. Также будет производиться сбор информации о соблюдении добровольцем и его половой партнершей надлежащих методов контрацепции, предусмотренных для участников настоящего исследования.

После приема исследуемого препарата / препарата сравнения добровольцы будут наблюдаться в общей сложности в течение 30 дней для оценки безопасности. На 22±1 день исследования предусмотрен визит по наблюдению за безопасностью добровольцев, в рамках которого будут проводиться следующие процедуры: физикальный осмотр, измерение жизненно-важных показателей (АД, частота пульса и температура тела) и массы тела, клинический и биохимический анализы крови (АЛТ, АСТ, общий билирубин, креатинин, ТТГ), общий анализ мочи, ЭКГ, регистрация нежелательных явлений. На 30±2 день исследования предусмотрен телефонный контакт с участниками исследования для оценки их самочувствия и наличия/отсутствия нежелательных явлений.

После окончания участия в исследовании и до истечения 3-х месяцев после в случае наступления беременности половых партнерш, добровольцам следует выполнить процедуры, предусмотренные в общем случае наступления беременности (передать партнерше контактные данные исследователя для связи с ним).

**Продолжительность исследования и участия добровольцев**

Общая ожидаемая длительность исследования составит 12 месяцев:

- период инициации центра и набора добровольцев – 6 месяцев,

- основной период исследования и период наблюдения, а также сбор данных – 30±2 дней (порядка 1 мес.),

- очистка данных, аналитический этап и статистическая обработка результатов – 5 месяцев.

Ожидаемая продолжительность участия каждого субъекта в исследовании составит максимум 37±3 дня, включая периоды скрининга (7 дней), основной период исследования (4 дня) и период последующего наблюдения (26(±2) дней).

**Подготовка отчетности**

После завершения участия всеми 46 добровольцами будет подготовлен итоговый отчет об исследовании, включающий в себя анализ фармакокинетики и биоэквивалентности и анализ безопасности.

## Описание мер, направленных на минимизацию/исключение субъективности

### Распределение добровольцев по исследовательским центрам

Исследование будет проводиться в 1 центре. При рандомизации 46-го участника набор добровольцев в исследование будет прекращен.

### Процедура присвоения идентификационных кодов (номеров)

Рандомизация и присвоение исследовательских номеров проводится согласно внутренним инструкциям АО «Р-Фарм».

Исследование будет проводиться в 1 центре, исследовательскому центру будет присвоен двухзначный идентификационный номер – 01.

После подписания добровольцем Формы информированного согласия каждому добровольцу присваивается четырехзначный скрининговый номер, состоящий из двузначного номера центра и двузначного номера добровольца (нумерация добровольцев сквозная, в порядке включения добровольцев в скрининг в данном исследовательском центре), о чем делается отметка в первичной документации и в логе скрининга добровольцев. Например, первый доброволец, подписавший Форму информированного согласия, получит скрининговый номер 01-01.

После проведения всех процедур скрининга и принятия исследователем решения о том, что доброволец соответствует критериям включения, и у него нет критериев невключения, врач-исследователь проводит рандомизацию методом конвертов, в ходе которой доброволец распределяется в соответствующую группу и ему присваивается пятизначный рандомизационный номер, на основании которого формируется идентификационный номер добровольца (subject ID). Например, рандомизационный номер добровольца № «001».

Идентификационный номер или код добровольца (subject ID) состоит из 5 цифр – 2 цифры номер исследовательского центра, 3 цифры – последовательный номер добровольца в исследовании, соответствующий рандомизационному номеру. Например, идентификационный номер добровольца № «01-012»:

- «01» - номер исследовательского центра,

- «012» - последовательный номер добровольца в исследовании (рандомизационный номер).

Исследователь фиксирует идентификационный номер добровольца и группу препарата в первичной документации и ИРК.

### Процедура стратификации

Не предусмотрена.

### Процедура рандомизации

Если после проведения всех процедур, запланированных в рамках скрининга, исследователем будет принято решение о том, что данный доброволец может принять участие в исследовании, происходит его рандомизация. Рандомизация (метод распределения в соответствии с теорией вероятности) необходима для минимизации субъективности при распределении добровольцев по группам терапии.

Рандомизация добровольцев в исследовании будет осуществляться методом конвертов. Участники исследования будут рандомизироваться в обе группы в соотношении 1:1 (группа №1: группа №2). Запечатанные конверты для рандомизации предварительно готовятся и предоставляются в исследовательский центр Спонсором. Запечатанный конверт снаружи содержит только порядковый номер (в соответствии с общим числом добровольцев в исследовании). В каждом конверте будет находиться указание, какой из препаратов должен быть назначен соответствующему участнику исследования. В группе №1 доброволец получит исследуемый препарат Т, в группе №2 – R, а также номер группы (1 или 2, соответственно).

Распределение T/R по конвертам осуществляется с помощью программы-генератора случайных чисел, которая формирует случайную последовательность из 46 числовых символов, что соответствует планируемому количеству участников исследования. Символами являются «1» и «2»: например, «1» кодирует группу T, а «2» - R. В последовательности содержится одинаковое количество «1» и «2», поскольку рандомизация проводится в соотношении 1:1. Затем полученная случайная последовательность сопоставляется с последовательными номерами добровольцев в исследовании, формируя таблицу, состоящую из рандомизационного номера добровольца в исследовании (трехзначное число) и номера группы («1» или «2»), пример см. в табл. ниже.

Таблица ‑. Пример присвоения случайных номеров.

| **Рандомизационный номер добровольца в исследовании** | **Полученная случайная последовательность чисел** |
| --- | --- |
| 001 | 1 |
| 002 | 2 |
| 003 | 2 |
| … | 1 |
| … | 2 |
| 046 | 1 |

После проведения рандомизации и получения рандомизационного номера добровольцу присваивается пятизначный идентификационный номер (subject ID) (пример см. выше в разделе 4.3.2.). На этапе рандомизации представитель АО «Р-Фарм» отслеживает общее количество включенных добровольцев. Набор добровольцев прекращается после включения 46-го добровольца. После этого происходит набор дублеров, до 6-и человек, в соответствии с теми же критериями включения/невключения, что применялись к добровольцам основного набора.

Рандомизационный номер каждого добровольца в обязательном порядке должен быть зарегистрирован в первичной документации и ИРК добровольца.

Если доброволец преждевременно завершает исследование до получения исследуемого препарата / препарата сравнения (исключается из исследования по какой-либо причине), то его рандомизационный номер будет использоваться повторно для дублера.

Если доброволец преждевременно завершает исследование после получения исследуемого препарата / препарата сравнения (исключается из исследования по какой-либо причине), то его рандомизационный номер не будет повторно использоваться.

В АО «Р-Фарм» должны сохраняться списки скрининговых, рандомизационных и идентификационных номеров добровольцев с указанием группы рандомизации всех включенных добровольцев и номеров серий вводимых добровольцам препаратов.

### Заслепление

Настоящее исследование является открытым для добровольца и Исследователя. Специалисты фармакокинетической лаборатории и специалисты по биомедицинской статистике не будут осведомлены о том, какой из исследуемых продуктов принимал доброволец, специалисты по биомедицинской статистике получат только заслепленный код группы добровольца.

## Описание используемого в исследовании лечения, дозировки и схемы применения исследуемых продуктов. Описание лекарственной формы, упаковки и маркировки исследуемых продуктов

### Описание используемого в исследовании лечения, дозировки и схемы применения исследуемых продуктов

В рамках исследования добровольцы примут исследуемый препарат (Т) DT-APL (АО «Р-Фарм», Россия) или препарат сравнения (R) Эрлеада (ООО «Джонсон & Джонсон», Россия) в дозе 60 мг (1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой) однократно перорально в Периоде оценки ФК в соответствии со схемой рандомизации – T или R.

Препараты будут приниматься в исследовательском центре под наблюдением медицинского персонала. После приема препарата ротовая полость добровольцев будет осмотрена, чтобы удостовериться в том, что доброволец принял препарат. Таблетку необходимо принять в положении «сидя», натощак, после воздержания от приема пищи в ночной период не менее 10 часов, запивая таблетку 200 мл негазированной питьевой воды комнатной температуры. Добровольцу необходимо будет выпить 200 мл негазированной питьевой воды комнатной температуры через 2 часа после приема исследуемого продукта. В последующем, через 3 часа, устанавливается свободный питьевой режим.

Добровольцы будут проинструктированы находиться в положении «сидя» в течение 4 часов после приема препарата (допустимо вставать и ходить, не допускается положение «лежа» до истечения 4-х часов после приема исследуемого препарата / препарата сравнения).

В случае рвоты/диареи, возникшей в период до 4 часов (более 2-х Tmax) после приема любого из препаратов в любом Периоде исследования, доброволец выбывает из исследования.

**Тактика ведения добровольцев по окончании периода терапии**

За всеми добровольцами будут наблюдать с целью выявления нежелательных явлений и серьезных нежелательных явлений в течение 30 дней от заключительной дозы исследуемой терапии. При этом непосредственно период последующего наблюдения в исследовании включает 26 (±2) дня – от дня окончания забора образцов крови для фармакокинетического анализа и до конца исследования.

### Описание лекарственной формы, упаковки и маркировки исследуемых продуктов

#### Исследуемый препарат

**Торговое название:** АПАЛУТАМИД

**Внутреннее название и код препарата:** DT-APL (L021153)

**Международное непатентованное название:** апалутамид.

**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

**Дозировка:** 60 мг.

| **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** | |

**Получатель РУ:** АО «Р-Фарм», Россия

**Производитель:** BDR Pharmaceuticals International Pvt Ltd, Индия.

**Срок годности:**

2 года.

**Условия хранения и транспортирования:**

Хранить при температуре не выше 30ºС.

**Фасовка и упаковка:**

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.

Исследуемый лекарственный препарат будет упакован индивидуально для каждого субъекта и периода исследования в исследовательском центре.

**Способ применения и режим дозирования:**

В рамках данного исследования препарат будет приниматься однократно перорально в дозе 60 мг добровольцами, распределенными в группу №1.

**Маркировка:**

Маркировка препарата будет осуществляться в соответствии с требованиями Приложения №13 «Требования к лекарственным препаратам для клинических исследований» к Правилам надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза, решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 г. №77 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза», решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 г. №85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза». Маркировка также соответствует статье 46 ФЗ №61 «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 (в последней редакции) и Приложению №13 к Приказу Минпромторга России №916 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики» от 14.06.2013 (в последней редакции). Маркировка будет содержать надпись: **«Только для клинических исследований».**

**Обоснование выбора конкретной серии исследуемого препарата:**

Количественный анализ образцов из серий препаратов Эрлеада и DT-APL показал, что количественное содержание действующего вещества в данных сериях не отличается более, чем на 5%.

Кроме того, серия исследуемого препарата DT-APL, таблетки, покрытые пленочной оболочкой 60 мг, будет отобрана из серии, составляющей по меньшей мере 1/10 промышленной серии.

#### Препарат сравнения

**Торговое название:** Эрлеада

**Международное непатентованное название:** апалутамид.

**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

**Дозировка:** 60 мг.

**Состав:**

| **Для дозировки** | **60 мг** |
| --- | --- |
| *Действующее вещество:* | |
| Апалутамид | 60,0 мг |
| *Вспомогательные вещества:* | |
| Гипромеллозы ацетата сукцинат | **НД** |
| Кремния диоксид коллоидный | **НД** |
| Кроскармеллоза натрия | **НД** |
| Целлюлоза микрокристаллическая (тип 101) | **НД** |
| Целлюлоза микрокристаллическая (силанированная) | **НД** |
| Магния стеарат | **НД** |
| **Масса ядра:** | **НД** |
| *Пленочная оболочка «Опадрай® II 85F210036 зеленый»:* | **НД** |
| Поливиниловый спирт, титана диоксид (Е171), макрогол, тальк, железа оксид желтый (Е172), железа оксид черный (Е172) |
| **Масса таблетки, покрытой пленочной оболочкой:** | **НД** |
| **Примечание:**  НД – нет данных. | |

**Производитель:** Янссен Орто ЛЛС, США

**Выпускающий контроль качества:** Янссен-Силаг С.п.А., Италия

**Срок годности:** 3 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

**Условия хранения:**

*Для препарата в первичной упаковке флакон:* хранить при температуре не выше 30ºС в оригинальной упаковке (флакон)

*Для препарата в первичной упаковке блистер:* хранить при температуре не выше 30ºС в оригинальной упаковке (блистер)

Хранить в недоступном для детей месте.

**Упаковка:**

По 120 таблеток во флаконе из полиэтилена высокой плотности, запечатанном контролем первого вскрытия и укупоренном полипропиленовой крышкой с системой защиты от вскрытия детьми. Флакон также содержит осушитель. По 1 флакону в пачке картонной.

Или:

По 24 таблетки в блистере с внешним неотделимым картонным слоем и внутренним слоем из поливинилхлорид-полихлортрифторэтилена (ПВХ-ПХТФЭ) с продавливаемой алюминиевой фольгой. По 1 блистеру в картонном футляре. По 5 картонных футляров в пачке картонной. Допускается наличие контроля первого вскрытия на пачке картонной.

Референтный лекарственный препарат будет упакован индивидуально для каждого субъекта и периода исследования в исследовательском центре.

**Способ применения и режим дозирования:**

В рамках данного исследования препарат будет приниматься в виде однократного приема за исследование перорально в дозе 60 мг добровольцами, распределенными в группу №2.

**Маркировка:**

Маркировка препарата будет осуществляться в соответствии с требованиями Приложения №13 «Требования к лекарственным препаратам для клинических исследований» к Правилам надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза, решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 г. №77 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза», решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 г. №85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза». Маркировка также соответствует статье 46 ФЗ №61 «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 (в последней редакции) и Приложению №13 к Приказу Минпромторга России №916 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики» от 14.06.2013 (в последней редакции). Маркировка будет содержать надпись: **«Только для клинических исследований».**

**Обоснование выбора конкретной серии препарата сравнения:**

Количественный анализ образцов из серий препаратов Эрлеада и DT-APL показал, что количественное содержание действующего вещества в данных сериях не отличается более, чем на 5%.

## Ожидаемая продолжительность исследования и участия субъектов в исследовании

Ожидаемая длительность исследования – 12 месяцев, включая период инициации центра и набора добровольцев – 6 месяцев, основной период исследования и период наблюдения, а также сбор данных – 30±2 дня (порядка 1 мес.), очистка данных, аналитический этап и статистическая обработка результатов – 5 месяцев.

Ожидаемая продолжительность участия каждого субъекта в исследовании составит максимум 37±2 дня, включая периоды скрининга (7 дней), основной период исследования (4 дня) и период последующего наблюдения (26(±2) дня).

## Описание последовательности и продолжительности всех периодов исследования

### Расписание визитов и график процедур

Исследование, в общей сложности, будет включать следующие периоды:

* **Скрининг** (дни с -6 по 0).
* **Период оценки ФК**:

Дни 1-4.

* **Период последующего наблюдения**

Период последующего наблюдения составит 26±2 дня (с 5-го по 30±2 дни).

В табл. 4-2. перечислено расписание визитов с графиком проведения всех процедур исследования, установленных настоящим протоколом.

Скрининг / исходную оценку необходимо выполнить в течение 7 дней до предположительной даты первого введения препарата. Для ряда анализов или исследований, запланированных на скрининге, разрешается использовать полученные ранее результаты (подробности см. в разделе 4.7). Процедуры скрининга должны завершиться оценкой критериев включения / невключения и рандомизацией добровольца.

Не допускается отклонений от плановой даты проведения Визита 1, Визита 2 и Визита 3. Визит 4 допускается проводить в пределах ±1 дня. Телефонный контакт допускается проводить в пределах ±2 дней.

Все добровольцы будут госпитализированы однократно на протяжении исследования (во время Периода оценки ФК), в плановом порядке, накануне дня приема одного из исследуемых продуктов, не менее, чем за 12 часов до запланированного приема препарата, и будут продолжать находится в клиническом центре не менее 24 часов после приема препарата. Через 48 часов в день 3 добровольцы посетят исследовательский центр для забора образцов крови для исследования концентрации апалутамида. Через 72 часа в день 4 добровольцы посетят исследовательский центр для забора образцов крови для исследования концентрации апалутамида, а также для оценки общего состояния врачом-исследователем и сдачи проб крови и мочи для проведения лабораторных анализов.

Таблица ‑. Схема процедур и визитов в исследовании.

| **Процедуры** | **Скрининг-период\*\*** | **Основной период оценки ФК** | | | | **Период последующего наблюдения** | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Визит 1\*** | | **Визит 2** | **Визит 3\*\*** | **Визит 4\*\*** | **Телефонный контакт** |
| Дни | -6… 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 22±1 | 30±2 |
| Получение ИС | ♦ |  |  |  |  |  |  |
| Сбор жалоб, анамнеза жизни | ♦ |  |  |  |  |  |  |
| Сбор демографических данных12 | ♦ |  |  |  |  |  |  |
| Сбор данных о репродуктивной функции15 | ♦ |  |  |  |  |  |  |
| Сбор данных о сопутствующей терапии | ♦10 | ♦ | ♦ | ♦ | ♦ | ♦ | ♦ |
| Сбор данных о применении надежных методов контрацепции16 | ♦ | ♦ | ♦ | ♦ | ♦ | ♦ | ♦ |
| Физикальный осмотр | ♦ |  |  |  | ♦ | ♦ |  |
| Определение массы тела и роста14 | ♦14 |  |  |  | ♦14 | ♦14 |  |
| Оценка жизненно-важных показателей1 | ♦ | ♦2 | ♦2 | ♦2 | ♦ | ♦ |  |
| Биохимический анализ крови3 | ♦ |  |  |  | ♦ | ♦ |  |
| Клинический анализ крови4 | ♦ |  |  |  | ♦ | ♦ |  |
| ЭКГ | ♦ |  |  |  | ♦ | ♦ |  |
| Общий анализ мочи | ♦ |  |  |  | ♦ | ♦ |  |
| Флюорография / рентгенография органов грудной клетки5 | ♦ |  |  |  |  |  |  |
| Анализ мочи на психотропные и наркотические вещества, психоактивные лекарственные препараты | ♦ | ♦ |  |  |  |  |  |
| Тест на алкоголь | ♦ | ♦ |  |  |  |  |  |
| Анализ на НСV, HBV, ВИЧ, сифилис | ♦ |  |  |  |  |  |  |
| Проверка соответствия критериям включения/невключения | ♦ |  |  |  |  |  |  |
| Рандомизация | ♦11 |  |  |  |  |  |  |
| ПЦР-тест на SARS-CoV-2/ экспресс-тест на антиген | ♦6 | ♦6 |  |  |  |  |  |
| Проверка соответствия критериям исключения |  | ♦ | ♦ | ♦ | ♦ | ♦ |  |
| Прием исследуемого препарата / препарата сравнения7 |  | ♦ |  |  |  |  |  |
| Установка венозного катетера13 |  | ♦ |  |  |  |  |  |
| Удаление венозного катетера |  |  | ♦ |  |  |  |  |
| Взятие образцов крови для исследования концентрации апалутамида8 |  | ♦8 | ♦8 | ♦8 |  |  |  |
| Учет нежелательных явлений | ♦9 | ♦ | ♦ | ♦ | ♦ | ♦ | ♦ |
| Опрос по телефону |  |  |  |  |  |  | ♦ |
| **Примечание:** ИС – информированное; ЭКГ – электрокардиограмма; ПЦР – полимеразная цепная реакция; НСV - вирус гепатита С; HBV – вирус гепатита B; ВИЧ – вирус иммунодефицита человека; ФК – период оценки фармакокинетики. 1 Жизненно-важные показатели включают измерение АД, частота пульса и температуры тела. 2 Измерение АД, частоты пульса и температуры проводится до приема препарата, через 2, 12, 24, 48 и 72 часа после приема препарата. 3 Биохимический анализ крови: АЛТ, АСТ, общий билирубин, креатинин, ТТГ, триглицериды, ЛПНП, ЛПВП. 4 Клинический анализ крови: эритроциты, гемоглобин, тромбоциты, лейкоциты, нейтрофилы, лимфоциты. 5 Допускается использование результатов ранее проведенных флюорографии/рентгенографии органов грудной клетки, выполненных в срок, не превышающий 9-и месяцев до даты включения (рандомизации) в исследование. 6 В период скрининга добровольцам будет выполнено тестирование на SARS-CoV-2 методом ПЦР или с помощью экспресс-теста на антиген вируса SARS-CoV-2 при подозрении на наличие ОРВИ, далее тестирование будет проводиться до начала очередной госпитализации, не более чем за 24 часа до начала очередной госпитализации в случае выявления у добровольца симптомов ОРВИ, или если исследователь сочтет это необходимым. Добровольцам будет выполнено тестирование на SARS-CoV-2 методом ПЦР или с помощью экспресс-теста на антиген вируса SARS-CoV-2 не более чем за 24 часа до начала очередной госпитализации в случае выявления у добровольца симптомов ОРВИ, или если исследователь сочтет это необходимым.  7 Прием исследуемых продуктов будет осуществляться утром в стандартное время согласно режиму и графику процедур исследовательского центра. 8 Взятие образцов крови для исследования концентрации апалутамида проводится в каждом из периодов исследования: до приема препарата и спустя 20 мин, 40 мин, 1 ч, 1 ч 15 мин, 1 ч 30 мин, 1 ч 45 мин, 2 ч, 2 ч 15 мин, 2 ч 30 мин, 3 ч, 3 ч 30 мин, 4 ч, 5 ч, 6 ч, 8 ч, 12 ч, 24 ч, 48 ч и 72 часа после приема препарата. 9 С момента подписания добровольцами Формы информированного согласия и до приема исследуемых продуктов регистрируются только СНЯ. В случае выявления медицинских неблагоприятных событий, не соответствующих критериям серьезности, информация о них будет внесена в первичную документацию о сопутствующих заболеваниях, а доброволец исключен из исследования. В случае выбывания по причине НЯ через 26±2 дней после последнего приема исследуемой терапии проводится «Дополнительный визит при досрочном выбывании». 10 На скрининге собираются данные об использовавшейся терапии за предшествующий месяц до даты включения в исследование. 11 Рандомизация проводится в день 0.  12 Сбор демографических данных предполагает: сбор данных о возрасте, поле, расе, этносе, репродуктивном потенциале и методах контрацепции, вредных привычках. 13 Установку венозного катетера необходимо проводить не ранее чем за 60 минут до приема исследуемого препарата / препарата сравнения. 14 Определение роста и ИМТ будет производиться только на скрининге. Определение массы тела будет проводиться на скрининге и на визите 3 и 4.  15 Сбор данных о репродуктивной функции включает сбор данных о фертильности, либидо, эректильной функции.  16 Надежные методы контрацепции должны применяться участником исследования и его половой партнершей с сохраненной репродуктивной функцией за 7 дней до включения в исследование и до 3 месяцев после получения последней дозы исследуемого продукта. Надежные методы контрацепции предполагают применение 1-го барьерного способа в комбинации с одним из следующих: спермициды у мужчины, внутриматочная спираль / пероральные контрацептивы у женщины. \* Визит 1 предполагает госпитализацию. Добровольцы поступают в стационар вечером накануне, не менее чем за 12 часов до приема препарата, и остаются в стационаре до 24 часов после приема препарата.  \*\* При необходимости на данных визитах будет проводиться повторное определение (ре-тест) отдельных лабораторных показателей с дополнительным визитом в исследовательский центр. | | | | | | | |

### Процедуры отдельных визитов

#### Скрининг-период

Период скрининга в исследовании начинается с момента подписания Формы информированного согласия и продолжается не более 7 дней (с – 6 по 0 дни) до момента включения добровольца в исследование.

* Получение информированного согласия.
* Сбор анамнеза и жалоб.
* Сбор демографических данных.
* Сбор данных о сопутствующей терапии (собирается также информация об использовавшихся препаратах на протяжении предшествующего месяца до даты включения в исследование).
* Сбор данных о репродуктивной функции (фертильность, либидо, эректильная функция).
* Сбор данных о применяемых методах контрацепции.
* Измерение роста и массы тела.
* Оценка жизненно-важных показателей (измерение АД, частоты пульса и tº тела).
* Физикальный осмотр.
* Тест на алкоголь.
* Анализ мочи на психотропные и наркотические вещества, психоактивные лекарственные препараты.
* Анализ на ВИЧ, НСV, HBV, сифилис (12 мл).
* Клинический анализ крови (3 мл).
* Биохимический анализ крови (до 7 мл).
* ПЦР-тест на SARS-CoV-2 или с экспресс-тест на антиген вируса SARS-CoV-2 – только при необходимости по мнению исследователя.
* Общий анализ мочи.
* ЭКГ (длительность интервала QТ, расчет корригированного интервала QТc).
* Флюорография/рентгенография органов грудной клетки. (Допускается использование результатов ранее проведенных флюорографии/рентгенографии органов грудной клетки, выполненных в срок, не превышающий 9-ти месяцев до даты включения (рандомизации) в исследование).
* Проверка соответствия критериям включения/невключения.
* Включение в исследование (рандомизация).
* Регистрация СНЯ.

Общий объем крови, взятой на визите: 22 мл

На этапе скрининга добровольцам будет предложено принять участие в исследовании, им будет выдан экземпляр информационного листка участника клинического исследования с Формой информированного согласия (ИС) для ознакомления и принятия решения об участии в исследовании. Подписанная Форма ИС добровольца на участие в исследовании должна быть получена до проведения добровольцу любых предусмотренных в рамках исследования процедур, включая сами процедуры скрининга.

Доброволец, прибывший в Исследовательский центр, приглашается к врачу-исследователю. Добровольцу в доступной форме предоставляется информация о лекарственном препарате и ходе исследования. Добровольцу гарантируют, что при необходимости ему будет оказана квалифицированная медицинская помощь, как во время, так и после проведения исследований, а также то, что информация о нем, полученная в ходе исследований, будет иметь конфиденциальный характер. После этого доброволец для участия в исследовании должен прочитать и собственноручно подписать Информационный листок участника клинического исследования с Формой ИС в двух экземплярах. Один экземпляр Информационного листка участника клинического исследования с Формой ИС выдается добровольцу на руки. Вместе с этим документом добровольцу на руки выдается полис страхования жизни и здоровья пациента, принимающего участие в клиническом исследовании лекарственного средства.

После подписания Формы ИС у всех добровольцев собирается анамнез, проводятся антропометрические измерения (рост, вес, вычисляется ИМТ – отношение веса тела, в кг к росту), сбор демографических данных, данных о репродуктивной функции, информации о приеме препаратов сопутствующей терапии, используемых методах контрацепции, затем производится обследование, включающее физикальный осмотр, измерение артериального давления (АД), частоты пульса, температуры тела, проведение электрокардиографии (ЭКГ) и флюорографии / рентгена грудной клетки (допускается использование результатов ранее проведенной флюорографии / рентгена грудной клетки в сроки, не превышающие 9 месяцев до даты включения (рандомизации) в исследование), клинического и биохимического анализов крови, общего анализа мочи, проведение анализов крови для исключения гепатитов В и С, ВИЧ-инфекции, сифилиса, тест на алкоголь, анализ мочи на психотропные и наркотические вещества, психоактивные лекарственные препараты, при необходимости - тестирование на SARS-CoV-2 методом ПЦР или с помощью экспресс-теста на антиген вируса SARS-CoV-2. При необходимости будет проводиться повторное определение (ре-тест) отдельных лабораторных показателей с дополнительным визитом в исследовательский центр. Ре-тест допустимо проводить один раз для каждого добровольца. Ре-тест проводится в случае повреждения образца (например, свернулась кровь, произошел гемолиз, нарушение герметичности пробирки или другое повреждение), либо при выявленных ошибках в ходе проведения забора или анализа образца крови, либо при иной необходимости, письменно обоснованной со стороны врача-исследователя. Врач-исследователь собирает информацию об анамнезе добровольца, предшествующей и текущей терапии, оценивает общее состояние добровольца, собирает демографические данные.

По результатам проведенных обследований врач-исследователь делает заключение, на основании которого доброволец допускается или не допускается к дальнейшему участию в исследовании. Результаты обследования заносятся в ИРК добровольцев.

В случае несоответствия добровольца критериям включения или выявления состояний и/или заболеваний, описанных в критериях невключения, доброволец выбывает из исследования. В случае соответствия добровольца критериям включения и несоответствия критериям невключения доброволец рандомизируется в одну из групп и ему назначается Визит 1. Рандомизация проводится в День 0, т.е. Визит 1 назначается добровольцу на следующий день.

#### Визиты Периода оценки ФК

**ПЕРИОД ОЦЕНКИ ФК**

**Визит 1, День 1**

* Тест на вирус SARS-CoV-2 методом ПЦР или с помощью экспресс-теста на антиген вируса SARS-CoV-2 (производится не более чем за 24 часа до поступления в стационар). Тест проводится только если у добровольца возникнут симптомы ОРВИ или если исследователь сочтет это необходимым.
* Сбор данных о сопутствующей терапии.
* Сбор данных о применяемых методах контрацепции.
* Тест на алкоголь (перед приемом препарата).
* Анализ мочи на психотропные и наркотические вещества, психоактивные лекарственные препараты (перед приемом препарата).
* Проверка соответствия критериям исключения.
* Оценка жизненно-важных показателей (измерение АД, частоты пульса и tº тела) перед приемом исследуемого препарата/препарата сравнения, через 2 и 12 часов после приема исследуемого препарата/препарата сравнения (допускаются отклонения в 5-15 мин после запланированного времени измерения, поскольку в данных точках отбирается очередной биообразец).
* Установка венозного катетера не ранее чем за 60 минут до приема исследуемого препарата/препарата сравнения.
* Забор образцов крови для исследования концентрации апалутамида непосредственно перед приемом исследуемого препарата/препарата сравнения (6,5 мл).
* Прием исследуемого препарата / препарата сравнения.
* Забор образцов крови для исследования концентрации апалутамида через 20 мин, 40 мин, 1 ч, 1 ч 15 мин, 1 ч 30 мин, 1 ч 45 мин, 2 ч, 2 ч 15 мин, 2 ч 30 мин, 3 ч, 3 ч 30 мин, 4 ч, 5 ч, 6 ч, 8 ч, 12 часов после приема исследуемого препарата/препарата сравнения (104 мл).
* Регистрация НЯ/СНЯ.

Общий объем крови, взятой в день 1: 110,5 мл.

**Визит 1, День 2 (через 24 часа после приема препарата)**

* Проверка соответствия критериям исключения.
* Забор образцов крови для исследования концентрации апалутамида через 24 ч после приема исследуемого препарата/препарата сравнения (6,5 мл).
* Удаление венозного катетера (после забора пробы на 24 ч катетер рекомендуется удалить; однако на усмотрение исследователя его можно удалить раньше).
* Оценка жизненно-важных показателей (измерение АД, частоты пульса и tº тела) через 24 часа после приема препарата (допускаются отклонения в 5-15 мин после запланированного времени измерения, поскольку в данных точках отбирается очередной биообразец).
* Сбор данных о сопутствующей терапии.
* Сбор данных о применяемых методах контрацепции.
* Регистрация НЯ/СНЯ.

Общий объем крови, взятой в день 2: 6,5 мл

Общий объем крови, взятой на визите 1: 117 мл.

Накануне дня приема одного из исследуемых продуктов, не менее, чем за 12 часов до запланированного приема препарата, доброволец госпитализируется в стационар, и будет продолжать находится там не менее 24 часов после приема препарата.

Забор нулевой точки возможен после установки венозного катетера, но не позднее чем за 5 минут до приема препарата. В дальнейшем отбор проб будет осуществляться в соответствии с графиком отбора проб.

Прием исследуемых продуктов будет осуществляться утром в стандартное время согласно режиму и графику процедур исследовательского центра. Исследуемый и референтный препараты добровольцы будут принимать в положении «сидя», запивая таблетку 200 мл негазированной питьевой воды. Добровольцы будут проинструктированы находиться в положении «сидя» в течение 4-х часов после приема препарата, но не принимать полностью горизонтального положения (допустимо вставать и ходить, не допускается положение «лежа» до истечения 4-х часов после приема исследуемого препарата / препарата сравнения).

Измерение АД, частоты пульса и температуры проводится до приема препарата, через 2, 12, 24 часов после приема препарата (допускаются отклонения в 5-15 мин после запланированного времени измерения, поскольку в данных точках отбирается очередной биообразец).

С момента введения препаратов проводится регистрация НЯ, включая спонтанные и выявленные при опросе жалобы.

**Визит 2, День 3 (через 48 часов после приема препарата)**

* Проверка соответствия критериям исключения.
* Забор образцов крови для исследования концентрации апалутамида через 48 ч после приема исследуемого препарата/препарата сравнения (6,5 мл).
* Оценка жизненно-важных показателей (измерение АД, частоты пульса и tº тела) через 48 часов после приема препарата.
* Сбор данных о сопутствующей терапии.
* Сбор данных о применяемых методах контрацепции.
* Регистрация НЯ/СНЯ.

Общий объем крови, взятой на визите 2: 6,5 мл.

Измерение АД, частоты пульса и температуры проводится через 48 часов после приема препарата (допускается измерение в течение 15 мин после забора ФК точки).

**Визит 3, День 4 (через 72 часа после приема препарата)**

* Проверка соответствия критериям исключения.
* Физикальный осмотр.
* Клинический анализ крови (3 мл).
* Биохимический анализ крови (до 7 мл).
* Общий анализ мочи.
* Проведение ЭКГ (длительность интервала QТ, расчет корригированного интервала QТc).
* Оценка жизненно-важных показателей (измерение АД, частоты пульса и tº тела) через 72 часа после приема препарата.
* Измерение массы тела.
* Забор образцов крови для исследования концентрации апалутамида через 72 ч после приема исследуемого препарата/препарата сравнения (6,5 мл).
* Сбор данных о сопутствующей терапии.
* Сбор данных о применяемых методах контрацепции.
* Регистрация НЯ/СНЯ.

Общий объем крови, взятой на визите 3: 16,5 мл

При необходимости будет проводиться повторное определение (ре-тест) отдельных лабораторных показателей в случае повреждения образца (например, свернулась кровь, произошел гемолиз, нарушение герметичности пробирки или другое повреждение), либо при выявленных ошибках в ходе проведения забора или анализа образца крови, либо при иной необходимости, письменно обоснованной со стороны врача-исследователя.

Измерение АД, частоты пульса и температуры проводится через 72 часа после приема препарата (допускается измерение в течение 45 мин после забора ФК точки).

#### Визиты периода последующего наблюдения

**Визит 4, День 22±1**

* Проверка соответствия критериям исключения.
* Физикальный осмотр.
* Оценка жизненно-важных показателей (измерение АД, частоты пульса и tº тела).
* Измерение массы тела.
* Клинический анализ крови (3 мл).
* Биохимический анализ крови (до 7 мл).
* Общий анализ мочи.
* Проведение ЭКГ (длительность интервала QТ, расчет корригированного интервала QТc).
* Сбор данных о сопутствующей терапии.
* Сбор данных о применяемых методах контрацепции.
* Регистрация НЯ/СНЯ.

Общий объем крови, взятой на визите 4: 10 мл

При необходимости будет проводиться повторное определение (ре-тест) отдельных лабораторных показателей в случае повреждения образца (например, свернулась кровь, произошел гемолиз, нарушение герметичности пробирки или другое повреждение), либо при выявленных ошибках в ходе проведения забора или анализа образца крови, либо при иной необходимости, письменно обоснованной со стороны врача-исследователя.

**Процедуры телефонного контакта (День 30±2)**

* Сбор данных о сопутствующей терапии.
* Регистрация НЯ/СНЯ.
* Сбор данных о применяемых методах контрацепции.

Исследователь свяжется с добровольцем по телефону и задаст ему несколько вопросов о состоянии здоровья, жалобах, принимаемых лекарственных препаратах и соблюдении пациентом и его половой партнершей с сохраненной репродуктивной функцией надежных методов контрацепции.

#### Визит при досрочном выбывании / дополнительный визит при досрочном выбывании / внеплановый визит

Добровольцы могут в любое время добровольно прекратить исследуемую терапию (отозвать согласие), либо завершить ее досрочно, либо досрочно выйти из исследования в виду различных причин.

В случае досрочного выбытия добровольца, получившего хотя бы одну дозу исследуемого препарата:

* при выбытии добровольца в период до 22 дней после последнего приема исследуемой терапии в день выбытия из исследования проводится «Визит досрочного выбывания»;
* при выбытии добровольца в период с 23-го до 30±2 дня после последнего приема исследуемой терапии проводится телефонный контакт с целью получения информации о состоянии добровольца.

Далее заполняется форма «Завершение исследования/Досрочное выбытие» при отсутствии НЯ. После выявления НЯ за добровольцем следует наблюдать до его разрешения или до момента, когда оно будет расценено как постоянное (стабилизации), при согласии добровольца на проведение процедур дополнительных визитов для контроля НЯ. После разрешения НЯ/отказа добровольца принимать участие в наблюдении за НЯ/ потери связи с добровольцем заполняется форма «Завершение исследования/Досрочное выбытие».

- в случае выбывания по причине НЯ до 22±1 дней после последнего приема исследуемой терапии проводится «Дополнительный визит при досрочном выбывании», в ходе которого проводятся нижеперечисленные процедуры по оценке безопасности, и заполняется форма «Завершение исследования/Досрочное выбытие».

В случае, когда доброволец «потерян из наблюдения» или не имеет физической возможности явиться на визит, не проведение данных визитов будет рассматриваться как отклонение от протокола, за исключением случаев, когда доброволец отозвал согласие на участие в исследовании.

В случае клинических или лабораторных признаков ухудшения состояния добровольца может быть назначен внеплановый визит для выполнения дополнительных анализов. Назначение неотложных процедур и/или обследований помимо процедур визитов возможно только в интересах максимального благополучия добровольца, например, в случае необходимости дополнительной оценки динамики нежелательного явления / серьезного нежелательного явления.

Ниже приведен сводный перечень процедур Визита при досрочном выбывании / Внепланового визита:

* Сбор данных о сопутствующей терапии.
* Сбор данных о применяемых методах контрацепции.
* Физикальный осмотр.
* Клинический анализ крови (3 мл).
* Биохимический анализ крови (до 7 мл).
* Общий анализ мочи.
* Проведение ЭКГ (длительность интервала QТ, расчет корригированного интервала QТc).
* Измерение массы тела.
* Оценка жизненно-важных показателей (измерение АД, частоты пульса и tº тела).
* Регистрация НЯ/СНЯ.

Общий объем крови, взятой на визите: 10 мл.

Проведение указанных визитов при досрочном выбытии / внепланового визита обязательно для всех добровольцев. Непроведение указанных визитов рассматривается как отклонение от протокола и возможно в случаях, когда доброволец «потерян из наблюдения», отозвал согласие на участие в исследовании или не имеет физической возможности явиться на визит. Все соответствующие записи должны быть представлены в первичной документации и ИРК.

#### Завершение участия в исследовании

После окончательного завершения всех процедур последующего наблюдения доброволец считается полностью завершившим исследование. При наступлении этого момента, заполняется Форма завершения исследования в эИРК.

## Описание отдельных процедур в исследовании

Все запланированные в исследовании клинические, лабораторные и инструментальные процедуры и их кратность приведены в табл. 4-3.

Таблица ‑. Кратность выполнения клинических, лабораторных и инструментальных исследований в рамках исследования.

| **Вид исследования** | **Контрольные параметры** | **Кратность** | **Место проведения** |
| --- | --- | --- | --- |
| Физикальное обследование | * Кожные покровы, видимые слизистые (осмотр) * Лимфатические узлы (осмотр, пальпация) * ЛОР-органы, дыхательная система (осмотр, аускультация легких) * Сердечно-сосудистая система (аускультация сердца, осмотр области крупных сосудов) * ЖКТ (осмотр, пальпация живота, оценка размеров печени, селезенки) * Мочеполовая сфера (симптом поколачивания, пальпация области почек, мочевого пузыря) * Нервная система (менингеальные знаки, очаговая неврологическая симптоматика) * Психическая сфера (признаки депрессивного расстройства, суицидальных тенденций, острого психотического расстройства) | ×3: - однократно на скрининге и на визитах 3 и 4 | ИЦ |
| Измерение роста и веса | * Рост (только на скрининге) * Вес (на скрининге, на визитах 3, и 4) | ×1: - на скрининге ×3: - на скрининге, на визитах 3 и 4 | ИЦ |
| Жизненно-важные показатели2 | * АД * частота пульса * температура тела | ×7: - на скрининге однократно, перед приемом исследуемого продукта, через 2, 12, 24, 48 и 72 часа после приема препаратов, на визите 4. | ИЦ |
| Клинический анализ крови | * гемоглобин (г/л), * эритроциты (клеток ×1012/л), * лейкоциты (клеток ×109/л), * тромбоциты (клеток ×109/л), * нейтрофилы (клеток ×109/л), * лимфоциты (клеток ×109/л),   (объем крови – 3 мл) | ×3: - однократно на скрининге и на визитах 3 и 4. | ИЦ/Лаборатория, привлеченная ИЦ |
| Биохимический анализ крови | * АЛТ (Ед/л) * АСТ (Ед/л) * Билирубин общий (мкмоль/л) * Креатинин (мкмоль/л) * ТТГ (мкМЕ/мл) * Триглицериды (ммоль/л) * ЛПНП (ммоль/л) * ЛПВП (ммоль/л)   (объем крови – 7 мл) | ×3: - однократно на скрининге и на визитах 3 и 4. | ИЦ/Лаборатория, привлеченная ИЦ |
| Серологические исследования | * антитела к ВИЧ * анти-HCV HBsAg * антикардиолипиновый тест/RW   (объем крови – 12 мл) | ×1: - на скрининге | ИЦ/Лаборатория, привлеченная ИЦ |
| Анализ мочи на психотропные и наркотические вещества, психоактивные лекарственные препараты | * кокаин (COC) * опиаты/морфин/героин (MOP/OPI) * каннабиноиды/марихуана (THC) * барбитураты (BAR) * амфетамин (AMP) * метамфетамин (MET) * бензодиазепины (BZD) * метадон (MTD) * фенциклидин (PCP) * МДМА / «экстази» (MDMA) | ×2: на скрининге, перед приемом препарата на визите 1. | ИЦ |
| Тест на алкоголь | * этиловый спирт в слюне/концентрация алкоголя в выдыхаемом воздухе | ×2: на скрининге, перед приемом препарата на визите 1. | ИЦ\* |
| Общий анализ мочи | * стандартный набор параметров | ×3: - на скрининге, на визитах 3 и 4. | ИЦ/Лаборатория привлеченная ИЦ |
| ПЦР-тест на SARS-CoV-2 / экспресс-тест на антиген | * РНК вируса в мазке из рото- / носоглотки | ×2: - при необходимости (при наличии симптомов ОРВИ или по мнению исследователя) на скрининге и не более чем за 24 часа до госпитализации на визите 1. | ИЦ |
| Инструментальные исследования | * ЭКГ (длительность интервала QТ, расчет корригированного интервала QТc) | ×3: - на скрининге, на визитах 3 и 4. | ИЦ |
| * Флюорография / рентгенография органов грудной клетки1 | ×1: - на скрининге | ИЦ/ЛПУ, привлеченное ИЦ |
| Исследование фармакокинетики | * Концентрация апалутамида в плазме (по 6 мл/точку + 0,5 мл отбрасывается) | ×20 - на визите 1 до приема препарата, через 20 мин, 40 мин, 1 ч, 1 ч 15 мин, 1 ч 30 мин, 1 ч 45 мин, 2 ч, 2 ч 15 мин, 2 ч 30 мин, 3 ч, 3 ч 30 мин, 4 ч, 5 ч, 6 ч, 8 ч, 12 ч, 24 ч, 48 ч и 72 часа | ИЦ |
| **Примечание:**  ЛОР-органы – орган слуха, рото-и носо-глотка, гортань; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; АД – артериальное давление; ПЦР – полимеразная цепная реакция; РНК – рибонуклеиновая кислота; ЭКГ – электрокардиограмма; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза.  1 На скрининге учитываются результаты исследования давностью не более 9-и месяцев до даты включения (рандомизации) в исследование. Допускается проведения исследований на наличие данных хронических инфекций с помощью принятых в исследовательском центре методов.  2Допускаются отклонения в 5-15 мин после запланированного времени измерения в точках 2, 12 и 24 ч и измерение в течение 15 минут после забора ФК в точке 48, измерение в течение 45 минут после забора ФК в точке 72 часа.  \*Контрольный анализ может быть выполнен Спонсором – замороженная плазма из нулевой точки направляется для проведения теста на алкоголь в аккредитованную лабораторию. | | | |

В таблице 4-4 ниже приведен расчетный объем крови, забираемый в ходе каждого визита.

Таблица ‑. Объем крови, забираемый в ходе исследования у одного участника.

| **Наименование визита** | **Виды лабораторных исследований (кратность/объем крови в одном образце)** | **Общий объем крови** |
| --- | --- | --- |
| Скрининг | * КАК (1 х 3 мл) * БАК (1 х 7 мл) * Серологические исследования (1 х 10 мл) | 22 мл |
| Визит 1 | * ФК (18 х 6 мл) | 108 мл |
| Визит 2 | * ФК (1 х 6 мл) | 6 мл |
| Визит 3 | * ФК (1 х 6 мл) * КАК (1 х 3 мл) * БАК (1 х 7 мл) | 16 мл |
| Визит 4 | * КАК (1 х 3 мл) * БАК (1 х 7 мл) | 10 мл |
| 0,5 мл крови отбрасывается (при заборе из катетера) | * ФК (20 х 0,5 мл) | не более 10 мл |
| **Общий объем крови, забираемый в рамках всего исследования у одного добровольца** | | **172 мл** |
| **Примечание:**  БАК – биохимический анализ крови; КАК – клинический анализ крови; ФК – фармакокинетика. | | |

### Процедура информированного согласия

До начала каких-либо процедур, предусмотренных на скрининге, врач-исследователь должен предоставить добровольцу исчерпывающую информацию об исследовании и условиях его участия, включая информацию:

* о том, что клиническое исследование носит экспериментальный характер, участие пациента в клиническом исследовании является добровольным и он может отказаться от участия в клиническом исследовании в любой момент;
* о цели клинического исследования, его продолжительности и приблизительном количестве участников;
* о вариантах лечения в процессе клинического исследования и вероятности случайного распределения в одну из групп лечения;
* о процедурах клинического исследования, включая все инвазивные процедуры;
* об обязанностях участника клинического исследования;
* об ожидаемых риске и (или) пользе для участника клинического исследования, а также рисках при возникновении беременности у полового партнера добровольца во время участия в исследовании;
* иных, помимо предусмотренных протоколом, процедурах или методах лечения, которые могут быть доступны участнику клинического исследования, а также их потенциальных выгоде, пользе, риске;
* о компенсации и (или) лечении, доступные участнику клинического исследования в случае причинения вреда его здоровью в результате участия в клиническом исследовании;
* о планируемых расходах участника клинического исследования, если таковые ожидаются, связанные с его участием в клиническом исследовании;
* о том, что участник клинического исследования, подписывая информационный листок пациента, дает разрешение на доступ лицу, назначенному для проведения мониторинга, аудиторов, независимых этических комитетов, уполномоченных органов к медицинским записям участника клинического исследования;
* о том, что записи, идентифицирующие участника клинического исследования, будут сохранены в тайне, раскрытие их допускается в соответствии с законодательством стран-участниц, и при публикации результатов клинического исследования конфиденциальность данных участника клинического исследования будет сохранена;
* о том, что участник клинического исследования будет незамедлительно ознакомлен с новой информацией, способной повлиять на его желание продолжать участие в клиническом исследовании;
* о лицах, к которым можно обратиться для получения дополнительной информации о клиническом исследовании, и правах участников клинического исследования;
* о возможных обстоятельствах и (или) причинах, по которым участие лица в клиническом исследовании может быть прекращено.

Врач-исследователь перед получением подписанной Формы информированного добровольного согласия должен предоставить добровольцу достаточное время, необходимое для принятия решения об участии в клиническом исследовании или отказе от такого участия. Доброволец вправе получить исчерпывающие и достоверные ответы на все вопросы о клиническом исследовании.

После получения всей необходимой информации доброволец должен подписать и датировать в двух экземплярах Информационный листок участника клинического исследования с формой ИС. Исследователь также подписывает и датирует Информационный листок участника клинического исследования с формой ИС, засвидетельствовав тем самым, что беседа с добровольцем была проведена и согласие получено, и что доброволец имел возможность задать вопросы и получил на них полные ответы. Исследователь вносит индивидуальный идентификационный код пациента (ИИКП), присвоенный добровольцу при заполнении страхового полиса, в оба подписанных экземпляра Информационного листка участника клинического исследования с формой ИС.

Доброволец получает один экземпляр Информационного листка участника клинического исследования с формой ИС, а второй экземпляр хранится Исследователем в исследовательском центре вместе с другой документацией по исследованию.

После подписания формы ИС врач также должен выдать добровольцу экземпляр страхового полиса.

### Сбор медицинского анамнеза и демографических данных

На основании записей в медицинской документации добровольца, а также результатов опроса добровольцев будут регистрироваться следующие показатели:

**Демографические данные:**

* дата рождения (возраст);
* пол;
* этническая и расовая принадлежность;
* информация о вредных привычках (курение и прием алкоголя).

**Медицинский анамнез.** Сбор сведений о перенесенных/сопутствующих заболеваниях (перенесенные инфекционные заболевания, наличие хронических инфекционно-воспалительных заболеваний, травмы, сопутствующие общесоматические заболевания) с указанием известной датой начала/окончания (если применимо).

**Репродуктивный анамнез.** У всех добровольцев собирается информация о фертильности (фертильный / не фертильный), либидо (сниженное / нормальное / повышенное), эректильной функции (норма / эректильная дисфункция).

**Медикаментозный анамнез**. Сбор медикаментозного анамнеза (указание лекарственных средств, которые доброволец получал в течение 30 дней до даты включения в исследование с указанием дозы, кратности применения, продолжительности применения, причины назначения и отмены (если применимо).

**Данные об используемых методах контрацепции**. На скрининге у всех добровольцев собирается информация об используемых методах контрацепции добровольцем и его половой партнершей с сохраненной репродуктивной функцией. На дальнейших визитах у добровольцев собирается устное подтверждение применения ранее указанных методов контрацепции (да/нет). В случае изменения используемых методов контрацепции (ответ «нет») собирается информация об актуальных используемых методах контрацепции.

### Антропометрические показатели

Определение антропометрических показателей включает следующие параметры:

* масса тела,
* рост,
* индекс массы тела (ИМТ),

**Частота и время выполнения:**

Определение роста и ИМТ будет производиться только на скрининге. Определение массы тела будет проводиться на скрининге и на визитах 3 и 4.

### Физикальное обследование

Физикальное обследование будет включать обследование по следующим системам:

* кожные покровы, видимые слизистые, волосы, ногти (осмотр),
* лимфатические узлы (осмотр, пальпация),
* ЛОР-органы, дыхательная система (осмотр, аускультация легких),
* сердечно-сосудистая система (аускультация сердца, осмотр области крупных сосудов),
* ЖКТ (осмотр, пальпация живота, оценка размеров печени, селезенки),
* мочеполовая сфера (симптом поколачивания, пальпация области почек, мочевого пузыря),
* нервная система (менингеальные знаки, очаговая неврологическая симптоматика)
* психическая сфера (признаки депрессивного расстройства, суицидальных тенденций, острого психотического расстройства)

**Частота и время выполнения:**

Физикальное обследование будет проводиться на скрининге, визитах 3 и 4.

### Жизненно-важные показатели

Оценка жизненно-важных показателей включает измерение:

* аксиллярной температуры тела (в градусах Цельсия),
* артериального давления (АД) (в мм рт. ст.),
* подсчет частоты пульса (пульсовая волна на запястье),

Жизненно-важные показатели (АД, пульс) измеряются после 5-минутного отдыха в положении сидя. Артериальное давление (систолическое и диастолическое артериальное давление) по возможности будет определяться на одной и той же руке с использованием поверенного прибора. Частота пульса оценивается в течение 1 минуты при применении ручного метода измерения. Возможно измерение при помощи поверенного пульсоксиметра в течение 5-10 секунд.

Для определения температуры тела будет измерена аксиллярная температура. Термометрия будет производиться также при возникновении у добровольцев субъективных ощущений повышения температуры тела на запланированных визитах исследования

**Частота и время выполнения:**

Оценка жизненно-важных показателей будет производиться однократно на скрининге, через 2, 12, 24, 48 и 72 часа после приема препаратов (через 2, 12 и 24 часа допускаются отклонения в 5-15 мин поскольку в данных точках отбирается очередной биообразец, через 48 допускается измерение в течение 15 минут от забора ФК точки, а через 72 часа измерение в течение 45 минут от времени забора ФК точки), на визите 4.

### Лабораторные анализы

В ходе проведения исследования у каждого субъекта будет отбираться кровь для лабораторных исследований по оценке безопасности. Лабораторные исследования включат оценку основных показателей клинического анализа крови, биохимический анализ крови и общий анализ мочи, и при необходимости тест на вирус SARS-CoV-2 методом ПЦР или с помощью экспресс-теста на антиген вируса SARS-CoV-2. При необходимости допускается проведение дополнительных лабораторных исследований по оценке динамики изменений анализируемых показателей.

Кроме того, на скрининге определяются маркеры ВИЧ, гепатитов В и С, сифилиса.

Лабораторные анализы проводятся в локальной лаборатории исследовательского центра, однако возможно использование и центральной контрактной лаборатории, при отсутствии возможности проводить те или иные виды анализов в локальной лаборатории.

#### Клинический анализ крови

Список анализируемых показателей лабораторных исследований по оценке безопасности. Клинический анализ крови следует выполнять по стандартной методике натощак (8 часов воздержания от еды). Данное исследование включает оценку следующих гематологических параметров:

* гемоглобин (г/л),
* эритроциты (клеток ×1012/л),
* лейкоциты (клеток ×109/л),
* тромбоциты (клеток ×109/л),
* нейтрофилы (клеток ×109/л),
* лимфоциты (клеток ×109/л),

Объем забираемой крови - **3 мл**.

Забор крови для исследования производится по стандартным методикам.

**Частота и время выполнения:**

Кровь для проведения клинического анализа будет забираться на скрининге, на визитах 3 и 4.

#### Биохимический анализ крови

Биохимический анализ крови выполняется по стандартной методике натощак (8 часов воздержания от еды, включая сладкие или спиртные напитки, а также жирной и жареной пищи).

Анализ включает определение следующих параметров:

* АЛТ (Ед/л)
* АСТ (Ед/л)
* Билирубин общий (мкмоль/л)
* Креатинин (мкмоль/л)
* ТТГ (мкМЕ/мл)
* Триглицериды (ммоль/л)
* ЛПНП (ммоль/л)
* ЛПВП (ммоль/л)

Объем забираемой крови – до **7 мл.**

Забор крови для исследования производится по стандартным методикам.

**Частота и время выполнения:**

Кровь для проведения биохимического анализа крови будет забираться на скрининге, на визитах 3 и 4.

#### Серологические исследования

Серологические тесты на инфекции проводятся натощак во время скрининга для невключения в исследование серопозитивных добровольцев.

Исследование на ВИЧ-инфекцию подразумевает качественную оценку антител к антигенам ВИЧ типов 1 и 2 (HIV Ag/Ab Combo) в сыворотке или плазме крови. Обследование на сифилис выполняется помощью антикардиолипинового теста (RPR-test) с использованием сыворотки крови. Допускается использование и других тестов.

Наличие вирусного гепатита В оценивается по результатам исследования сыворотки или плазмы крови на наличие HBsAg. Наличие активного гепатита С оценивается по результатам исследования антител к HCV (IgM и IgG).

Все перечисленные выше обследования выполняются по стандартной процедуре, принятой в лаборатории центра или центральной лаборатории. Предварительная подготовка включает 8 часов воздержания от еды.

Объем забираемой крови – до **12 мл**.

**Частота и время выполнения:**

Серологические исследования будут проводиться на скрининге.

#### Общий анализ мочи

Забор мочи и общий анализ будут осуществляться по стандартным методикам. Определяются следующие показатели:

* плотность,
* белок,
* глюкоза,
* кетоны,
* уробилиноген,
* билирубин,
* pH мочи.

**Частота и время выполнения:**

Моча для проведения анализа будет забираться на скрининге, на визитах 3 и 4.

#### Тест на вирус SARS-CoV-2 (ПЦР) / Экспресс-тест на антиген SARS-CoV-2

Забор материала будет выполнен медицинским персоналом с использованием средств индивидуальной защиты. Мазки из носоглотки и ротоглотки будут забираться стерильным тампоном, которые, после взятия материала будут помещены в стерильную пластиковую пробирку с транспортной средой (с учетом рекомендаций производителя применяемых тест-систем/наборов реагентов). Время хранения образцов до исследования не должно превышать 24 часов при +2°-+8° C, данное время может быть увеличено при хранении в температурных режимах −20° С или −70° С.

Альтернативно возможно проведение экспресс-теста на антиген вируса SARS-CoV-2. Экспресс-тест для определения наличия антигена вируса SARS-CoV-2 выполняется согласно инструкции производителя**.**

**Частота и время выполнения:**

На скрининге, далее до начала госпитализации. ПЦР-тест или экспресс-тест выполняется не более чем за 24 часа до поступления в стационар для прохождения визита 1, только если у добровольца возникнут симптомы ОРВИ или если исследователь сочтет это необходимым.

### Электрокардиография

ЭКГ в рамках настоящего исследования будет проводиться в 12-ти отведениях (I, II, III, aVR, aVL, aVF, V1 - V6). ЭКГ будет записываться после нахождения добровольца в состоянии покоя лежа минимум 5 минут. Будут учитываться следующие показатели:

* ЧСС;
* длительности интервала QТ с расчетом корригированного интервала QT (QTc) по формуле Fredericia: , где RR – интервал между двумя соседними комплексами QRS, в секундах.

Будет выдано заключение о норме, наличии клинически значимых или клинически незначимых изменений ЭКГ добровольца.

**Частота и время выполнения:**

ЭКГ будет проводиться на скрининге, на визитах 3 и 4.

### Флюорография / рентгенография грудной клетки

Флюорография или рентгенологическое исследование грудной клетки выполняется с целью исключения диагноза легочной формы туберкулеза и прочей патологии легких согласно стандартной методике, принятой в исследовательском центре. Снимки выполняются во фронтальной и сагиттальной проекции. На скрининге учитываются результаты исследования давностью не более 9-и месяцев до даты включения (рандомизации) в исследование.

### Забор образцов плазмы крови для исследования фармакокинетики

Для оценки фармакокинетики препаратов DT-APL и Эрлеадау добровольцев будет производиться периодический забор образцов крови для определения концентраций апалутамида (в общей сложности – в 20 точках в исследовании).

Общий объем забора крови для фармакокинетического исследования составит 130 мл, объем одного образца – 6 мл (до 0,5 мл отбрасывается при отборе из катетера – 10 мл).

**Процедура отбора крови и пробоподготовки**

Забор проб крови производится через венозный катетер, который устанавливается добровольцу утром перед приемом препарата не ранее, чем за 60 минут до планируемого дозинга. Кровь в нулевой точке может быть забрана не позднее, чем за 5 минут до планируемого времени дозинга, затем доброволец принимает исследуемый препарат / препарат сравнения и далее забор образцов производится по указанной схеме – 20 мин, 40 мин, 1 ч, 1 ч 15 мин, 1 ч 30 мин, 1 ч 45 мин, 2 ч, 2 ч 15 мин, 2 ч 30 мин, 3 ч, 3 ч 30 мин, 4 ч, 5 ч, 6 ч, 8 ч, 12 ч, 24 ч, 48 ч и 72 часа после приема препарата. Венозный катетер может быть удален через 24 часа или ранее. Допустимые отклонения в заборе образцов крови: 1 минута (включительно) для проб от 0 до 3 ч включительно, 3 минуты (включительно) для проб от 3 до 12 ч включительно, 5 минут (включительно) для пробы в точке 24, 20 минут (включительно) для проб в точках 48 ч и 72 ч.

Венозный катетер будет удален через 24 часа. После удаления венозного катетера заборы крови производят с помощью венепункции. В случае тромбирования просвета катетера допускается замена и повторная установка катетера. Тромбированный катетер подлежит удалению, промывание установленного тромбированного катетера не допускается.

Перед каждым очередным забором крови первая порция венозной крови из кубитального катетера, объемом 0,5 мл, отбрасывается. Для исследования венозную кровь в объеме не менее 5 мл забирают в специальные пробирки-вакутейнеры, содержащие антикоагулянт (пробирки с К2ЭДТА).

Промежуток времени между взятием крови и ее центрифугированием, а также между центрифугированием и замораживанием не должен превышать 60 мин. Плазму крови отделяют центрифугированием с ускорением 1800 – 2000 g в течение 10 – 15 мин при температуре +4 ℃ (условия могут быть скорректированы после валидации методики). После центрифугирования пробирки извлекают из центрифуги. Осадок представляет собой форменные элементы крови. Полученная плазма располагается над форменными элементами, в контакте с ними, поэтому нельзя встряхивать, опрокидывать пробирку. Полученную плазму (порядка 2-х мл) при комнатной температуре без форменных элементов делят на две равные аликвоты (№1 и №2) и в объемах не менее 1 мл переносят в предварительно промаркированные, сухие пластиковые пробирки типа Эппендорф / цилиндрические криопробирки. Далее пробирки замораживают при температуре не выше –20оС и перемещают (в течение не более суток) для длительного хранения при температуре не выше –65оС. Допустимо замораживание пробирок в условиях сухого льда с дальнейшим перемещением в морозильную камеру.

Возможно изменение данных условий, не влияющее на качество получаемых данных. Подробное описание процессов получения, обработки и хранения биообразцов будет представлено в лабораторном руководстве по фармакокинетике, предоставленном Спонсором.

В случае, если проба не была отобрана, то шифрованная пробирка для плазмы крови остается пустой, что отражается в сопроводительной документации Пустая пробирка хранится вместе с остальными биообразцами.

Пробы плазмы крови хранятся с сопроводительным направлением, в котором указываются код исследования, идентификационные номера добровольцев (subject ID), номер периода исследования и временные точки, соответствующие номерам на пробирках.

В ходе исследования будет выполняться ежедневный контроль температуры морозильной камеры с фиксированием результатов проверки в специальном журнале. Ответственность за соблюдение температурного режима несет Главный исследователь.

Каждая пробирка должна быть четко подписана таким образом, чтобы исключить стирание нанесенных данных. На пробирке должны быть указаны:

- номер исследования,

- идентификационный номер добровольца (subject ID),

- индивидуальный номер образца,

- период исследования / точка забора крови.

Индивидуальный номер образца уникален и состоит из 3-х цифр:

- 1-я цифра обозначает № аликвоты – 1 или 2,

- 2-3-я цифры – порядковый номер образца (образец №01 – до приема препарата, образец №02 – образец, взятый через 20 минут после приема препарата, образец №03 – образец, взятый через 40 минут после приема препарата, и так далее, вплоть до последнего образца).

Уникальная маркировка пробирок приведена в таблице 4-5.

Таблица ‑. Уникальная маркировка пробирок с плазмой для исследования фармакокинетики.

| **Время забора** | **Период оценки ФК** |
| --- | --- |
| до введения препарата | 1-01  2-01 |
| 20 минут | 1-02  2-02 |
| 40 минут | 1-03  2-03 |
| 1 час | 1-04  2-04 |
| 1 час 15 мин | 1-05  2-05 |
| 1 час 30 мин | 1-06  2-06 |
| 1 час 45 мин | 1-07  2-07 |
| 2 часа | 1-08  2-08 |
| 2 часа 15 мин | 1-09  2-09 |
| 2 часа 30 мин | 1-10  2-10 |
| 3 часа | 1-11  2-11 |
| 3 часа 30 мин | 1-12  2-12 |
| 4 часа | 1-13  2-13 |
| 5 часов | 1-14  2-14 |
| 6 часов | 1-15  2-15 |
| 8 часов | 1-16  2-16 |
| 12 часов | 1-17  2-17 |
| 24 часа | 1-18  2-18 |
| 48 часов | 1-19  2-19 |
| 72 часа | 1-20  2-20 |

Пример маркировки биообразца:

|  |
| --- |
| КИ № CL021153255  Добр. №01-002  Проба №1-02  Пер ФК / 20 мин. |

Более точная информация по требованиям к пробоподготовки и хранению биообразцов представлена в Лабораторном мануале по фармакокинетике, предоставленном Спонсором.

**Частота и время выполнения:**

Выбор моментов времени отбора проб должен обеспечивать получение нескольких точек для каждого фрагмента фармакокинетической кривой – не менее 3-х для фазы первоначального возрастания концентрации и не менее 5-и для фазы ее снижения. На основании этого требования и имеющихся литературных данных о фармакокинетике апалутамида выбраны следующие моменты времени для забора образцов крови: до приема препарата, 20 мин, 40 мин, 1 ч, 1 ч 15 мин, 1 ч 30 мин, 1 ч 45 мин, 2 ч, 2 ч 15 мин, 2 ч 30 мин, 3 ч, 3 ч 30 мин, 4 ч, 5 ч, 6 ч, 8 ч, 12 ч, 24 ч, 48 ч и 72 часа после приема препаратов.

### Процедуры хранения и отправки биообразцов

Образцы плазмы хранятся в исследовательском центре до отправки в центральную фармакокинетическую лабораторию в морозильной камере при температуре не выше –65°C (разрешается хранение при температуре до –89оС).

Аликвоты должны храниться в пластиковых пакетах, сгруппированных по пациентам. Аликвоты №1 и №2 должны храниться отдельно друг от друга и в разных местах. Пакеты с аликвотами необходимо маркировать, указав следующую информацию:

- № исследования: CL021153255,

- идентификационный номер добровольца (subject ID),

- № аликвоты,

- точки взятия ФК образцов.

В центральную лабораторию образцы отправляются партиями, в соответствии с запросом от Спонсора, после того, как у соответствующих участников исследования будут взяты все предусмотренные протоколом образцы плазмы крови. В аналитическую лабораторию предпочтительно отправлять аликвоту №1. Аликвота №2 (резервная) отправляется в аналитическую лабораторию при необходимости, по распоряжению Спонсора. Аликвота 2 хранится в исследовательском центре до получения подтверждения от Спонсора о необходимости утилизации в соответствии со стандартами ЛПУ или отправки в другое место для долгосрочного хранения.

Для транспортировки образцы помещают в контейнеры вместе с сухим льдом, таким образом, чтобы обеспечить замороженное состояние образцов на протяжении всего времени транспортировки. В контейнере обязательно должен присутствовать термодатчик, обеспечивающий подтверждение поддержания требуемой температуры (не выше –65оС). Образцы отправляются в центральную аналитическую лабораторию с помощью курьерской службы. Отправку биообразцов в центральную аналитическую лабораторию организует Спонсор.

Сопроводительная документация к замороженным образцам должна быть отправлена вместе с ними по адресу центральной аналитической лаборатории.

Более точная информация по требованиям к хранению и отправке биообразцов представлена в Лабораторном мануале по фармакокинетике, предоставленном Спонсором.

### Методика определения аналита в плазме крови

#### Планирование аналитических процедур

В исследовании планируется определять концентрацию апалутамида в плазме крови добровольцев после каждого однократного приема каждого из сравниваемых препаратов.

#### Валидация метода

Биоаналитический метод, используемый для определения апалутамида в плазме крови, будет надлежащим образом валидирован и документирован. Полная валидация биоаналитического метода будет проведена в соответствии с рекомендациями ЕАЭС (Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 г. №85 «Об утверждении Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза, Приложение 6), EMA (Guideline on bioanalytical method validation, EMEA/CHMP/EWP/192217/2009 Rev. 1 Corr. 2, 21.07.2011) и стандартными процедурами центральной аналитической лаборатории. Параметры используемого биоаналитического метода будут подробно описаны в отчете по разработке и валидации биоаналитического метода.

Основная цель валидации метода – доказать надежность данного метода для количественного определения концентрации анализируемого вещества в крови. В процессе разработки возможны модификации метода, не влияющие на качество и достоверность получаемых данных.

В процессе валидации должны быть оценены следующие характеристики биоаналитического метода:

* оценка матричного эффекта;
* стабильность препаратов в плазме крови в условиях обработки и в течение всего периода хранения (постпрепаративная стабильность; кратковременная температурная стабильность; стабильность после замораживания/оттаивания);
* селективность;
* точность;
* достоверность;
* нижний предел количественного определения;
* калибровочное уравнение и коэффициент корреляции;
* долгосрочная стабильность биообразцов в условиях хранения;
* стабильность внутреннего стандарта;
* степени извлечения.

#### Оценка стабильности биообразцов

Стабильность препаратов в плазме крови будет оценена:

а) в период хранения – исследование долгосрочной стабильности при температуре не выше -65оС;

б) в условиях обработки – кратковременная стабильность при комнатной температуре; постпрепаративная стабильность;

в) стабильность после трех циклов замораживания/оттаивания.

#### Методика определения аналита в плазме крови

Для целей количественного определения апалутамида в плазме крови был выбран высокочувствительный и селективный метод высокоэффективной жидкостной хроматографии и тандемной масс-спектрометрии (ВЭЖХ-МС/МС) с использованием внутреннего стандарта[[25]](#footnote-25).

Для получения высокой точности количественных результатов будет использован внутренний стандарт, по своим хроматографическим характеристикам схожий с апалутамидом. Аналитический сигнал будут рассчитывать по отношению площади пика аналита к площади внутреннего стандарта. Построение калибровочной кривой будут проводить путем подбора простейшей модели, адекватно описывающей зависимость аналитического сигнала от концентрации и используя подходящее нормирование.

Нижний предел количественного определения (НПКО, LLOQ) апалутамида составит не более 2 нг/мл, верхний предел количественного определения (ВПКО) будет зависеть от линейности аналитического метода ВЭЖХ-МС/МС.

Извлечение исследуемого соединения из плазмы крови будут осуществлять путём осаждения белков или экстракцией (жидкостная, твердофазная).

Окончательный состав подвижной фазы, параметры хроматографического анализа, параметры ионизации, фрагментации и пробоподготовки будут выбраны и оптимизированы в процессе разработки метода. В процессе разработки возможны модификации метода, не влияющие на качество получаемых данных.

*Проведение анализа*

Анализ образцов будет проводиться аналитическими сериями. За одну серию будет анализироваться следующий набор проб:

* нулевая (холостая) проба, нулевая проба с внутренним стандартом, не менее 8 точек калибровочной кривой с концентрацией, отличной от нуля.
* образцы контроля качества (КК) в трех концентрациях (низкая, средняя и высокая), в двух повторах для каждой концентрации.
* образцы плазмы одного или нескольких добровольцев, полученные в двух периодах.

Концентрация аналита в плазме будет рассчитана с использованием уравнения: x = (y – a)/b и с использованием калибровочной кривой: y = a + b\*x, где

* y – отношение площади пика аналита к площади пика внутреннего стандарта,
* х – концентрация аналита в плазме,
* а – точка пересечения,
* b – наклон, соответствующий калибровочной кривой каждой аналитической серии.

Значения а и b будут получены методом взвешенной регрессии калибровочной кривой каждой серии. Метод взвешенной линейной регрессии будет использоваться из-за широкого калибровочного диапазона.

Значения за пределами нижнего предела количественного определения (НПКО) будут расцениваться как нулевые.

Рассчитанные значения концентрации калибровочных образцов, значения образцов контроля качества (КК), уравнение калибровочной кривой, значение коэффициента корреляции для каждой аналитической серии будут представлены в отчете об исследовании в виде таблицы.

*Критерии приемлемости аналитического цикла*

Непригодность всей аналитической серии.

Все образцы будут проанализированы однократно. Аналитическая серия будет проанализирована повторно, если не выполняется хотя бы один из критериев, приведенных ниже:

a) Калибровочная кривая должна включать как минимум 6 точек с концентрацией, отличной от нуля.

b) Значения образцов контроля качества (КК) должны быть в пределах ±15% от номинального значения как минимум для 4 из 6 образцов. Контрольные образцы за пределами этого интервала не должны иметь одинаковую концентрацию.

c) Как минимум 67% анализируемых образцов аналитической серии должны иметь допустимые значения.

*Причины повторного анализа*

Отдельные образцы будут проанализированы повторно, если будет выполняться хотя бы один из следующих критериев:

a) Концентрация исследуемого образца превышает верхний предел количественного определения (ВПКО). Такой образец будет разведен интактной плазмой и проанализирован повторно.

b) Недостаточный сигнал от внутреннего стандарта.

c) Ошибка в процессе пробоподготовки.

d) Неточный вкол образца в хроматографическую систему или неисправность оборудования.

e) Некачественная хроматография.

f) Количественное определение уровня аналита в образце плазмы, полученной до приема препарата добровольцем.

Отдельные образцы, отобранные для повторного анализа, для которых не было получено допустимых значений (критерии а – е), будут проанализированы однократно. Значения, полученные при повторном анализе, будут первыми достоверными значениями.

В случае количественного определения уровня аналита в образце плазмы, полученной до приема препарата (критерий f), образцы будут проанализированы дважды. Будет представлен отчет об исходном значении, результатах повторных анализов и конечном результате.

Повторный анализ в связи с фармакокинетическими причинами обычно не выполняется, тем не менее, повторный анализ может быть выполнен как часть аудита лабораторного исследования для уточнения возможных причин получения результатов, расцененных как неверные.

Все повторные анализы будут выполнены в соответствии со стандартными операционными процедурами лаборатории. Детальная информация о процессе анализа и валидации результатов будет включена в финальный отчет по исследованию.

### Регистрация нежелательных явлений

Нежелательные явления (НЯ) будут регистрироваться Исследователем в ходе исследования согласно процедурам, представленным в соответствующем разделе протокола, на каждом визите.

Во время скрининга регистрируются только СНЯ, прочая информация будет отнесена к медицинскому анамнезу субъекта.

### Оценка сопутствующей терапии

Информация о сопутствующей терапии регистрируется Исследователем в ходе исследования согласно процедурам, представленным в соответствующем разделе протокола, на каждом визите.

### Телефонные контакты

Врач-исследователь должен поддерживать связь с добровольцев по окончании терапии путем телефонных контактов, с целью получения информации о его состоянии.

**Частота и время выполнения:**

Телефонный контакт проводится 1 раз – в день 30±3 (последний день исследования).

### Заполнение электронной ИРК

Для работы в системе электронной ИРК (эИРК) главному исследователю и членам его команды будут предоставлены логины и пароли доступа.

Электронная ИРК (эИРК) должна быть заполнена в сроки, не превышающие 5 рабочих дней с момента проведения визита. Данные скрининга вносятся в эИРК одномоментно, по завершении скрининга.

В системе эИРК добровольцы идентифицируются только по уникальному идентификационному номеру, использование скрининговых номеров при заведении добровольцев в системе не допустимо.

Для добровольцев, не прошедших скрининг (скрин-аутов), вносить данные в электронную ИРК не требуется.

### Меры, направленные на предотвращение распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19

В связи с эпидемиологической обстановкой Исследовательский центр работает с соблюдением санитарно-гигиенических норм по профилактике новой коронавирусной инфекции COVID-19 в соответствии с Государственным санитарно-эпидемиологическим нормированием Российской Федерации[[26]](#footnote-26), [[27]](#footnote-27). Так как в ходе проведения исследования возможен контакт медицинских работников центра с лицами с подозрением на заболевание, работа Исследовательского центра организована также в соответствии с методическими рекомендациями по организации противоэпидемических мероприятий в медицинских организациях, осуществляющих оказание медицинской помощи пациентам с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) (подозрением на заболевание) в стационарных условиях, в том числе по использованию средств индивидуальной защиты работниками медицинских организаций при оказании различных видов медицинской помощи пациентам с COVID-19 (подозрением)[[28]](#footnote-28) и согласно действующей на момент проведения исследования версии Временных методических рекомендаций Минздрава России (на момент подготовки настоящего Протокола актуальной является версия 18 от 26.10.2023 г. [[29]](#footnote-29)).

В период скрининга добровольцам будет выполнено тестирование на SARS-CoV-2 методом ПЦР или с помощью экспресс-теста на антиген вируса SARS-CoV-2, далее тестирование будет проводиться не более чем за 24 часа до начала очередной госпитализации в случае выявления у добровольца симптомов ОРВИ, или если исследователь сочтет это необходимым.

## Описание «правил остановки» или «критериев досрочного исключения из исследования» для отдельных субъектов, частей исследования или исследования в целом

### Описание «правил остановки» исследования в целом

Исследование может быть прекращено по следующим причинам:

1. По решению АО «Р-Фарм» по соображениям безопасности, этики, соблюдения Протокола или по другим причинам.

2. По решению локальных этических комитетов или регуляторных органов.

3. По решению Главного исследователя.

Спонсор имеет право временно приостановить исследование в любое время по причинам, включающим, но не ограничивающимся, вопросами безопасности, этики или административными аспектами. Спонсор имеет право прекратить проведение исследования в любой момент, если цели и задачи исследования не выполняются. При этом Спонсор обязан уведомить Исследователя или руководство исследовательского центра, Локальный этический комитет и уполномоченный федеральный орган исполнительной власти о временной приостановке или досрочном прекращении исследования в письменном виде.

Если исследование приостанавливается или прекращается по причинам, связанным с вопросами безопасности, Спонсор немедленно информирует об этом Исследователя, а также регуляторные органы и этические комитеты.

### Описание критериев досрочного исключения из основной части исследования (периода терапии) для отдельных субъектов

Добровольцы будут исключены из дальнейшего участия в исследовании в следующих случаях:

1. Выявление, после включения добровольца в исследование, несоответствия критериям включения и наличие на момент включения соответствия критериям невключения (по решению АО «Р-Фарм», в том числе и при ретроспективном анализе внесенной информации в базу данных эИРК);
2. При отзыве субъектом исследования своего согласия на участие в исследовании;
3. При выявлении у добровольца НЯ и СНЯ, лабораторных отклонений или сопутствующих заболеваний, при которых, по мнению исследователя или Спонсора, продолжение изучаемого лечения невозможно, или опасно для добровольца, или не отвечает интересам максимального благополучия и безопасности добровольца;
4. При некомплаентности добровольца (в данном случае исключение добровольца необходимо согласовать с представителями АО «Р-Фарм», см. раздел 6.3.1 «Оценка комплаентности»), либо в случае пропуска визита 1, либо при систематическом грубом нарушении сроков проведения запланированного визита (более 1 нарушения запланированного срока визита более, чем на 1 день);
5. В случае прекращения исследования по решению АО «Р-Фарм», локальных этических комитетов или регуляторных органов;
6. В случае применения препаратов, запрещенных Протоколом;
7. В случае рвоты/диареи течении 4 часов после приема исследуемого продукта;
8. В случае выявления несоблюдения ограничений для добровольцев в исследовании (в данном случае исключение добровольца необходимо согласовать с представителями АО «Р-Фарм», см. раздел 6.2.3 «Прочие ограничения для добровольцев в исследовании»).
9. В случае выявления подозрения на параллельное участие в другом клиническом исследовании, в том числе и по косвенным лабораторным признакам;
10. В случае положительного результата анализа на алкоголь, наркотические и психотропные вещества на любом этапе исследования;
11. В случае выявления SARS-CoV-2 по результатам ПЦР теста или с помощью экспресс-теста на антиген вируса SARS-CoV-2;
12. В случае смерти добровольца.
13. В случае пропусков забора биообразцов крови, а именно:

- > 3 пропусков забора биообразцов в период оценки фармакокинетики;

- ≥ 2 пропуска заборов биообразцов подряд в течение первых 2-х часов (в области Tmax).

**Исследователь должен в течение 24 часов сообщить АО «Р-Фарм» о досрочном выбывании добровольца с указанием причин.**

При досрочном прекращении участия добровольца в исследовании необходимо заполнить Форму завершения исследования в ИРК, процедуры наблюдения за досрочно выбывшими добровольцами описаны в разделе 5.4 (перечень процедур на каждом визите).

Добровольцы, выбывшие досрочно после получения апалутамида по любым причинам, не подлежат замене.

Добровольцы, выбывшие досрочно до получения апалутамида по любым причинам, подлежат замене дублером.

Дополнительную информацию см. ниже в разделе 11.8. «Прекращение исследования».

## Процедуры учета препаратов, используемых в исследовании

Исследователь ответственен за обеспечение учета исследуемого препарата и препарата сравнения. Исследователь обязан тщательно учитывать препараты в течение всего исследования в соответствии с требованиями регуляторных органов. Исследователь должен документировать получение препаратов от АО «Р-Фарм», распределение их участникам исследования и возврат от участников исследования.

Когда исследователь или фармацевт получает препараты, он должен проверить поставку, подписать и датировать форму получения препаратов и документацию, поставляемую АО «Р-Фарм», и затем вернуть ее в АО «Р-Фарм». Копия этой документации должна храниться в файле Исследователя.

Количество доставленных препаратов должно быть занесено в форму учета препаратов, предоставляемую АО «Р-Фарм», которая затем будет использоваться как балансовая страница по исследуемому препарату.

Аккуратный учет должен быть доступен для верификации монитором на каждом мониторинговом визите. Записи по учету препаратов должны включать в себя:

* Подтверждение поставки препаратов в центр;
* Инвентаризация в центре;
* Использование препаратов каждым участником исследования;
* Возврат в АО «Р-Фарм» неиспользованных препаратов.

Записи должны включать даты, количество, номера партии, дату годности препаратов (если применимо). Исследователь должен поддерживать записи, чтобы убедиться, что:

* Участники исследования были обеспечены дозами, определенными протоколом/поправкой;
* Весь исследуемый препарат, предоставленный АО «Р-Фарм», был полностью проверен, доставлен в полном объеме и не поврежденным.

Неиспользованный исследуемый препарат и препарат сравнения должен быть огражден от использования для каких-либо других целей, кроме данного исследования.

Менеджер клинического исследования Спонсора будет периодически собирать формы учета препаратов.

### Обращение с препаратами, используемыми в исследовании

В исследовательском центре и исследуемый препарат и препарат сравнения должны храниться при температуре не выше 25°С в помещении, доступ в которое имеют только главный исследователь, а также сотрудники исследовательского центра, указанные в логе распределения обязанностей.

Препарат может находиться только в официальном центре проведения настоящего исследования. Исследователь должен обеспечить хранение препарата в надежных условиях, препятствующих утере, краже и нарушению условий окружающей среды (температура), предписанных требованиями Спонсора и указанных в Брошюре исследователя. Исследователь обязан вести температурный журнал. Температурный журнал заполняется исследователем ежедневно, за исключением выходных и праздничных дней. Температурный контроль производится не реже, чем ежедневно, с использованием температурного датчика, позволяющего регистрировать минимальные и максимальные значения температуры за период наблюдения (min/max термометр, либо аналогичное по функциональным характеристикам устройство).

Прием исследуемых продуктов всегда осуществляется в исследовательском центре под наблюдением Исследователя.

## Хранение рандомизационных кодов и процедура их раскрытия

В связи с тем, что данное клиническое исследование не предусматривает заслепления (т.е., является открытым), процедура раскрытия рандомизационных кодов не предусмотрена.

Списки скрининговых, рандомизационных и исследовательских номеров всех включенных добровольцев будут храниться в АО «Р-Фарм»

Исследователь должен обеспечить соблюдение анонимности добровольцев. В ИРК добровольцы идентифицируются только по присвоенным исследовательским номера (ID).

Исследователь должен вести отдельный журнал, содержащий информацию о скрининговых, рандомизационных и исследовательских номерах добровольцев, хранение которого происходит с соблюдением правил, применимых к конфиденциальным документам.

Исследователь также должен хранить в строгой конфиденциальности документы, не предназначенные для передачи Спонсору, в частности, подписанные Информационные листки участников клинического исследования с Формой информированного согласия.

## Перечень всех данных, регистрируемых непосредственно в ИРК (т.е. без предварительной записи в письменном или электронном виде) и рассматриваемых в качестве первичных данных.

Все данные, которые должны быть отражены в ИРК, должны быть представлены в первичной документации исследовательского центра.

ИРК не предусматривает внесение каких-либо данных, которые не подлежат регистрации в первичной документации.

# ОТБОР И ИСКЛЮЧЕНИЕ УЧАСТНИКОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

## Критерии включения

1. Подписание формы информированного согласия.
2. Возраст от 18 до 45 лет.
3. Мужской пол.
4. Индекс массы тела (ИМТ) в пределах 18,5 – 30,0 кг/м2.
5. Верифицированная оценка «норма», по данным физикального обследования, стандартных клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования:
6. результаты общего и биохимического анализов крови, общего анализа мочи и ЭКГ в пределах нормальных значений, принятых в исследовательском центре/привлеченной лаборатории. Скрининговые лабораторные исследования должны быть выполнены не более чем за 7 суток до включения в исследование;
7. гемодинамические показатели в пределах нормы: САД – 90-129 мм рт. ст., ДАД – 60-85 мм рт. ст., частота пульса – 60 – 100 уд. /мин, температура тела – 36,1 – 37,0 ℃;
8. отсутствие хронических инфекций (туберкулеза) и хронических воспалительных заболеваний в анамнезе;
9. отсутствие гепатита В, С, ВИЧ и сифилиса;
10. удовлетворительное самочувствие (по мнению добровольца) в течение 30 дней перед включением в исследование.
11. оценка «норма» по результатам физикального обследования врачом-исследователем на скрининге.
12. Отсутствие указаний на злоупотребление алкоголем или на наркотическую зависимость на момент включения в исследование или в анамнезе (подтвержденный срок до 3-х месяцев до момента включения в исследование).
13. Способность добровольца, по мнению исследователя, соблюдать процедуры Протокола.
14. Готовность добровольцев мужского пола и их половых партнерш с сохраненной репродуктивной функцией использовать надежные методы контрацепции, начиная за 7 дней до включения в исследование и до 3 месяцев после получения последней дозы исследуемого продукта. Надежные методы контрацепции предполагают применение 1-го барьерного способа в комбинации с одним из следующих: спермициды у мужчины, внутриматочная спираль / пероральные контрацептивы у женщины.
15. Готовность не употреблять алкоголь за 72 часа до приема и в течение 14-и дней после приема исследуемого препарата / препарата сравнения, а также за 24 часа до каждого визита в период наблюдения.
16. Готовность не употреблять грейпфрут, гранат, горький апельсин, сок этих фруктов или продукты с их содержанием за 7 дней до приема исследуемого препарата / препарата сравнения и в течение 14 дней после приема.
17. Готовность не употреблять кофе и другие продукты, содержащие метилксантины (чай, кока-кола, шоколад), энергетические напитки за 72 часа до приема исследуемого препарата / препарата сравнения и в течение 14 дней после приема.

## Критерии невключения

1. Психические заболевания и другие состояния, которые могут повлиять на способность добровольца следовать протоколу исследования.
2. Хирургические вмешательства на желудочно-кишечном тракте в анамнезе (за исключением аппендэктомии не менее чем за 30 календарных дней до проведения скринингового обследования).
3. Невозможность установить венозный катетер для забора образцов крови (например, вследствие заболеваний кожи в местах венепункции).
4. Отягощенный аллергологический анамнез.
5. Гиперчувствительность к компонентам, входящим в состав препаратов DT-APL, Эрлеада или лекарственным средствам одного с ними класса.
6. Курение более 10 сигарет в день и/или отказ ограничить курение в течение всего исследования
7. Прием более 10 ед. алкоголя в неделю (1 ед. алкоголя эквивалентна ½ л пива, 200 мл вина или 50 мл крепких алкогольных напитков) или анамнестические сведения об алкоголизме, наркомании или злоупотреблении лекарственными средствами.
8. Прием лекарственных препаратов, оказывающих выраженное влияние на гемодинамику, функцию печени и др. (барбитураты, омепразол, циметидин и т.д.), менее чем за 30 дней до включения в исследование.
9. Регулярный прием внутрь или парентеральное введение любых лекарственных препаратов, в том числе безрецептурных средств, витаминов и биологически активных добавок, менее чем за 14 календарных дней до включения в исследование.
10. Прием субстратов изофермента CYP3А4 (дарунавир, фелодипин, мидазолам, симвастатин), изофермента CYP2C19 (диазепам, омепразол), изофермента CYP2C9 (варфарин, фенитоин), УДФ-глюкуронозилтрансферазы (левотироксин, вальпроевая кислота), субстратов транспортеров P-gp (колхицин, дабигатрана этексилат, дигоксин), белка резистентности рака молочной железы (BCRP) или транспортного полипептида органических анионов 1B1 (OATP1B1) (например, лапатиниб, метотрексат, розувастатин, репаглинид) менее чем за 30 дней до включения в исследование.
11. Прием ингибиторов изофермента CYP2C8 (например, гемфиброзил, клопидогрел), ингибиторов изофермента CYP3A4 (например, итраконазол, кетоконазол, ритонавир, кларитромицин), индукторов изоферментов CYP2C8 или CYP3A4 менее чем за 30 дней до включения в исследование.
12. Прием антикоагулянтов, метаболизируемых CYP2C9 (например, варфарин, аценокумарол) менее чем за 14 календарных дней до включения в исследование.
13. Хронические заболевания сердечно-сосудистой, бронхолегочной, нейроэндокринной системы, а также заболевания желудочно-кишечного тракта, печени, почек, крови.
14. Острые инфекционные заболевания менее чем за 4 недели до планируемой даты рандомизации в исследование.
15. Мышечно-скелетные заболевания, миалгия, судороги в анамнезе.
16. Удлиненный интервал QT в анамнезе или наличие соответствующих факторов риска, в том числе в связи с приемом лекарственных препаратов (таких как хинидин, дизопирамид, амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид).
17. Наличие сексуальной дисфункции на скрининге или в анамнезе (нарушения либидо и эректильной функции), наличие заболеваний, способных оказать влияние на сексуальную функцию.
18. Снижение фертильности в анамнезе.
19. Донорство 450 мл и более крови или плазмы в течение 60 календарных дней перед включением в исследование и планирование донорства крови в течение 30-и дней после приема исследуемого препарата / препарата сравнения.
20. Планируемое донорство спермы в течение 3 месяцев после последнего приема исследуемого препарата / препарата сравнения.
21. Участие в любых клинических исследованиях лекарственных средств менее чем за 30 календарных дней до включения в исследование.
22. Предшествующее участие в этом же исследовании.
23. Соблюдение любой диеты (вегетарианской, веганской, в том числе с ограничением употребления поваренной соли) в течение 2 недель до планируемой даты рандомизации в исследование.
24. Соблюдение особого образа жизни (например, работа в ночное время, экстремальные физические нагрузки).
25. Положительный анализ мочи на запрещенные препараты (кокаин, опиаты, марихуана, барбитураты, амфетамины, метамфетамин, бензодиазепины, метадон, фенциклидин, МДМА).
26. Положительный тест на содержание паров алкоголя в выдыхаемом воздухе.
27. Положительные результаты теста крови на ВИЧ, сифилис, гепатиты В или С.

## Критерии исключения

Добровольцы будут исключены из дальнейшего участия в исследовании в следующих случаях:

1. Выявление, после включения добровольца в исследование, несоответствия критериям включения и наличие на момент включения соответствия критериям невключения (по решению АО «Р-Фарм», в том числе и при ретроспективном анализе внесенной информации в базу данных эИРК).
2. При отзыве субъектом исследования своего согласия на участие в исследовании.
3. При выявлении у добровольца НЯ и СНЯ, лабораторных отклонений или сопутствующих заболеваний, при которых, по мнению исследователя или спонсора, продолжение изучаемого лечения невозможно, или опасно для добровольца, или не отвечает интересам максимального благополучия и безопасности добровольца.
4. При некомплаентности добровольца (в данном случае исключение добровольца необходимо согласовать с представителями АО «Р-Фарм», см. раздел 6.3.1 «Оценка комплаентности»), либо в случае пропуска визита 1, либо при систематическом грубом нарушении сроков проведения запланированного визита (более 1 нарушения запланированного срока визита более, чем на 1 день).
5. В случае прекращения исследования по решению АО «Р-Фарм», локальных этических комитетов или регуляторных органов.
6. В случае применения препаратов, запрещенных Протоколом.
7. В случае рвоты/диареи в течении 4 часов после приема исследуемого продукта.
8. В случае выявления несоблюдения ограничений для добровольцев в исследовании (в данном случае исключение добровольца необходимо было согласовать с представителями АО «Р-Фарм», см. раздел 6.2.3 «Прочие ограничения для добровольцев в исследовании» протокола).
9. В случае выявления подозрения на параллельное участие в другом клиническом исследовании, в том числе и по косвенным лабораторным признакам.
10. В случае положительного результата анализа на алкоголь, наркотические и психотропные вещества на любом этапе исследования.
11. В случае выявления SARS-CoV-2 по результатам ПЦР теста или с помощью экспресс-теста на антиген вируса SARS-CoV-2.
12. В случае смерти добровольца.
13. В случае пропусков забора биообразцов крови, а именно:

- > 3 пропусков забора биообразцов в период оценки фармакокинетики;

- ≥ 2 пропуска заборов биообразцов подряд в течение первых 2-х часов (в области Tmax).

**Исследователь должен в течение 24 часов сообщить АО «Р-Фарм» о досрочном выбывании добровольца с указанием его причин.**

## Последующее наблюдение за субъектами, исключенными из исследования / досрочно выбывшими добровольцами.

Если доброволец принял решение выйти из исследования до приема исследуемых продуктов, его рандомизационный номер может быть присвоен дублеру.

Если доброволец принял решение выйти из исследования после приема исследуемых продуктов или не завершил исследование по какой-либо причине, то его рандомизационный номер не должен повторно использоваться.

### Наблюдение за добровольцами, не получившими ни одной дозы препарата

В случае досрочного выбытия добровольца, не получившего ни одной дозы исследуемых продуктов, в день выбытия из исследования заполняется «Форма досрочного выбывания». Дальнейшее наблюдение производится только в случае выбывания по причине СНЯ в соответствии со стандартами исследовательского центра.

Данные о добровольцах, досрочно выбывших из исследования по любой причине и получивших хотя бы одну дозу исследуемых продуктов, у которых выполнена, по крайней мере, одна оценка безопасности после скрининговой оценки, будут включаться в анализ безопасности. В том случае, если выбывание добровольца произошло до получения 1-й дозы исследуемых продуктов, он не будет включен в анализ.

### Наблюдение за добровольцами, получившими хотя бы одну дозу препарата

В случае досрочного выбытия добровольца, получившего хотя бы одну дозу исследуемого препарата или препарата сравнения:

- при выбытии добровольца в период до 22 дней после последнего приема исследуемой терапии в день выбытия из исследования проводится «Визит досрочного выбывания». На данном визите проводятся следующие процедуры: сбор данных о сопутствующей терапии, общий физикальный осмотр, определение физиологических показателей, общий анализ мочи, клинический, биохимический анализы крови, ЭКГ, измерение массы тела, регистрация НЯ/СНЯ, сбор данных о применяемых методах контрацепции (см. раздел 4.6.2).

- в случае выбывания по причине НЯ до 22±1 дней после последнего приема исследуемой терапии проводится «Дополнительный визит при досрочном выбывании». На данном визите проводятся следующие процедуры: сбор данных о сопутствующей терапии, общий физикальный осмотр, определение физиологических показателей, общий анализ мочи, клинический, биохимический анализы крови, ЭКГ, измерение массы тела, регистрация НЯ/СНЯ, сбор данных о применяемых методах контрацепции (см. раздел 4.6.2.).

Проведение указанных визитов при досрочном выбытии обязательно для всех добровольцев. В случае, когда доброволец «потерян из наблюдения» или не имеет физической возможности явиться на визит, не проведение данных визитов будет рассматриваться как отклонение от протокола, за исключением случаев, когда доброволец отозвал согласие на участие в исследовании. Все соответствующие записи должны быть представлены в первичной документации и ИРК.

В случае выбывания из исследования по причине развития НЯ/СНЯ дальнейшее лечение и наблюдение за добровольцем, после проведения «Визита досрочного выбывания» будет осуществляться исследователем в соответствии с принятыми в исследовательском центре стандартами лечения развившегося НЯ или СНЯ. При согласии добровольца на проведение процедур дополнительных визитов для контроля НЯ, он/она будет **наблюдаться до полного разрешения НЯ или СНЯ,** или до тех пор, пока исследователь не расценит НЯ, как стабильное или хроническое. Кроме того, через 30±3 дней после последнего приема исследуемой терапии проводится «Дополнительный визит при досрочном выбывании» (процедуры описаны выше).

После окончательного завершения всех процедур последующего наблюдения, в т.ч. по причинам развития НЯ/СНЯ и пр., доброволец считается полностью выбывшим из исследования. При наступлении момента, когда доброволец признан полностью выбывшим из исследования, заполняется Форма завершения исследования в эИРК.

В случае **наступления беременности у половой партнерши добровольца** в период проведения клинического исследования, ее следует проинформировать о возможных рисках в связи с участием отца ребенка в клиническом исследовании, а также предложить участие в процессе наблюдения за здоровьем женщины и ребенка в течение беременности и 6 месяцев после рождения ребенка. В случае согласия женщины на такое наблюдение, что подтверждается подписанием ею Формы информированного согласия на наблюдение за безопасностью для беременных половых партнерш мужчин, участвующих в исследовании, она подлежит врачебному наблюдению в течение всего периода беременности, а также в течение 6 месяцев послеродового периода для оценки состояния женщины и родившегося ребенка. Детальное описание процедуры получения информированного согласия у беременной партнерши участника исследования представлено в разделе 8.4. Информация о течении беременности и ее исходе заносится в первичную документацию. В течение всего срока беременности совместно с акушером-гинекологом, наблюдающим пациентку, будут анализироваться общее состояние женщины, данные, отражающие характер течения беременности, результаты лабораторных и инструментальных методов обследования, включая УЗИ. Наблюдение за родившимся ребенком будет осуществляться совместно с участковым педиатром в течение 6 месяцев с анализом клинического статуса ребенка, данных лабораторных и инструментальных методов исследования.

После окончания участия в исследовании и до истечения 3-х месяцев после получения последней дозы исследуемого продукта в случае наступления беременности половых партнерш, добровольцам следует выполнить процедуры, предусмотренные в общем случае наступления беременности (передать партнерше контактные данные исследователя для связи с ним).

Детальное описание процедуры получения информированного согласия у беременной женщины-добровольца представлено в разделе 8.4. Информация о течении беременности и ее исходе заносится в первичную документацию. В течение всего срока беременности совместно с акушером-гинекологом, наблюдающим пациентку, будут анализироваться общее состояние женщины, данные, отражающие характер течения беременности, результаты лабораторных и инструментальных методов обследования, включая УЗИ. Наблюдение за родившимся ребенком будет осуществляться совместно с участковым педиатром в течение 6 месяцев с анализом клинического статуса ребенка, данных лабораторных и инструментальных методов исследования.

Информация о состоянии добровольца, выбывшего из исследования, должна быть отражена в первичной документации и ИРК.

**Утрата связи в ходе наблюдения**

Добровольцы, связь с которыми в ходе наблюдения утрачена, должны быть зафиксированы в эИРК соответствующим образом. У добровольцев, с которыми утрачена связь в ходе наблюдения, исследователь должен продемонстрировать «надлежащие усилия», зафиксировав в первичной документации этапы, предпринятые для установления связи с добровольцем, например, даты телефонных звонков, заказных писем и пр.

# ПРИЕМ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

## Исследуемые продукты

### Режим и длительность приема исследуемых продуктов

В рамках исследования добровольцы примут исследуемый препарат (Т) DT-APL (АО «Р-Фарм», Россия) и препарат сравнения (R) Эрлеада (ООО «Джонсон & Джонсон», Россия) в дозе 60 мг (1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой) однократно перорально, согласно схеме рандомизации – T или R.

Препараты будут приниматься в исследовательском центре под наблюдением медицинского персонала. После приема препарата ротовая полость добровольцев будет осмотрена, чтобы удостовериться в том, что доброволец принял препарат. Прием препаратов будет осуществляться утром в стандартное время согласно режиму и графику процедур исследовательского центра.

Таблетку необходимо принять в положении «сидя», натощак, после воздержания от приема пищи в ночной период не менее 10 часов, запивая таблетку 200 мл негазированной питьевой воды комнатной температуры. После приема препарата ротовая полость добровольцев будет осмотрена, чтобы удостовериться в том, что доброволец принял препарат.

Добровольцы будут проинструктированы находиться в положении «сидя» в течение 4 часов после приема препарата (допустимо вставать и ходить, не допускается положение «лежа» до истечения 4-и часов после приема исследуемого препарата / препарата сравнения).

В течение 1 часа до и 3 часов после приема препарата запрещен прием жидкости за исключением 200 мл негазированной питьевой воды комнатной температуры, которой доброволец запивает принимаемый препарат и 200 мл негазированной питьевой воды комнатной температуры, которую добровольцу необходимо будет выпить через 2 часа после приема исследуемого продукта. Через 3 часа устанавливается свободный питьевой режим.

В случае рвоты/диареи, возникшей в период до 4 часов (более 2-х Tmax) после приема любого из препаратов в исследовании, доброволец выбывает из исследования.

### Коррекция и отмена исследуемой терапии

Коррекции дозы исследуемого препарата/препарата сравнения в данном исследовании не предусмотрено.

## Сопутствующая терапия, разрешенные и запрещенные препараты

### Разрешенная сопутствующая терапия

Прием препаратов сопутствующей терапии запрещен.

В случае необходимости допускается применение симптоматической терапии, если, по мнению исследователя, эти препараты не повлияют на фармакокинетику исследуемого препарата и препарата сравнения. Указания по применению препаратов симптоматической терапии содержатся в ИМП соответствующих лекарственных средств. Применение любых симптоматических средств должно быть отражено в ИРК.

В случае развития аллергических реакций, сопровождающихся общими симптомами (лихорадка, артралгии, миалгии, лимфаденопатия) и/или местными проявлениями (образование пузырей, экссудативная полиморфная эритема); в случае возникновения синдрома Стивена-Джонсона интенсивное лечение проводится с использованием любых лекарственных средств в соответствии с алгоритмом терапии указанных состояний, принятым в исследовательском центре. Повторное применение апалутамида в данном случае строго противопоказано.

**Терапия нежелательных явлений**

Исследователь осуществляет терапию НЯ в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи.

Все препараты, применяемые добровольцем перед исследованием, и все препараты, вводимые в дополнение к исследуемым продуктам в период исследования (включая биологически активные добавки), будут регистрироваться в индивидуальной регистрационной карте.

### Запрещенная сопутствующая терапия

Менее чем за 14 дней до планируемой даты включения в исследование запрещается регулярный прием внутрь или парентеральное введение любых лекарственных препаратов, в том числе безрецептурных средств, витаминов и биологически активных добавок, а также прием антикоагулянтов, метаболизируемых CYP2C9 (например, варфарин, аценокумарол).

Менее чем за 30 дней до планируемой даты включения в исследование запрещается прием субстратов изофермента CYP3А4 (дарунавир, фелодипин, мидазолам, симвастатин), изофермента CYP2C19 (диазепам, омепразол), изофермента CYP2C9 (варфарин, фенитоин), УДФ-глюкуронозилтрансферазы (левотироксин, вальпроевая кислота), субстратов транспортеров P-gp (колхицин, дабигатрана этексилат, дигоксин), белка резистентности рака молочной железы (BCRP) или транспортного полипептида органических анионов 1B1 (OATP1B1) (например, лапатиниб, метотрексат, розувастатин, репаглинид), ингибиторов изофермента CYP2C8 (например, гемфиброзил, клопидогрел), ингибиторов изофермента CYP3A4 (например, итраконазол, кетоконазол, ритонавир, кларитромицин), индукторов изоферментов CYP2C8 или CYP3A4, а также прием лекарственных препаратов, оказывающих выраженное влияние на гемодинамику, функцию печени и др. (барбитураты, омепразол, циметидин и т.д.).

На протяжении основного периода исследования (дни 1-4) не допускается прием других лекарственных препаратов, в том числе безрецептурных средств и биологически активных добавок, оказывающих выраженное влияние на гемодинамику, функцию печени и др. (барбитураты, омепразол, циметидин и т.д.), а также субстратов изофермента CYP3А4 (дарунавир, фелодипин, мидазолам, симвастатин), изофермента CYP2C19 (диазепам, омепразол), изофермента CYP2C9 (варфарин, фенитоин), УДФ-глюкуронозилтрансферазы (левотироксин, вальпроевая кислота), субстратов транспортеров P-gp (колхицин, дабигатрана этексилат, дигоксин), белка резистентности рака молочной железы (BCRP) или транспортного полипептида органических анионов 1B1 (OATP1B1) (например, лапатиниб, метотрексат, розувастатин, репаглинид), ингибиторов изофермента CYP2C8 (например, гемфиброзил, клопидогрел), ингибиторов изофермента CYP3A4 (например, итраконазол, кетоконазол, ритонавир, кларитромицин), индукторов изоферментов CYP2C8 или CYP3A4, прием антикоагулянтов, метаболизируемых CYP2C9 (например, варфарин, аценокумарол). Также на протяжении всего исследования не допускается регулярный прием внутрь или парентеральное введение любых лекарственных препаратов, в том числе безрецептурных средств, витаминов и биологически активных добавок. При необходимости применения вышеперечисленных препаратов исследуемую терапию следует отменить, доброволец исключается из исследования.

### Прочие ограничения для добровольцев в исследовании

Добровольцам не разрешается употребление алкоголя в течение 72 часов до приема исследуемого препарата/препарата сравнения и в течение 14-и дней после приема исследуемого препарата / препарата сравнения, а также за 24 часа до каждого визита в период наблюдения. В течение 7 дней до приема исследуемого препарата/препарата сравнения и всего исследования не разрешается и употребление грейпфрута, граната, горького апельсина, сока этих фруктов или продуктов с их содержанием. Также добровольцам не разрешается употребление кофе и другие продукты, содержащие метилксантины (чай, кока-кола, шоколад), энергетические напитки за 72 часа до и в течение 14 дней после приема исследуемого препарата / препарата сравнения.

Добровольцам запрещается курить в течение 1 часа перед каждым приемом препарата и в течение 3 часов после него, а также в течение 1 часа перед каждым измерением артериального давления.

Добровольцы не должны принимать пищу как минимум за 10 часов до и в течение 4 часов после приема препарата. В течение 1 часа до и 3 часов после приема препарата запрещен прием жидкости за исключением 200 мл негазированной питьевой воды комнатной температуры, которой доброволец запивает принимаемый препарат и 200 мл негазированной питьевой воды комнатной температуры, которую добровольцу необходимо будет выпить через 2 часа после приема исследуемого продукта. Через 3 часа устанавливается свободный питьевой режим. По прошествии 4 часов после приема препарата осуществляется первый прием пищи, дальнейшие приемы пищи в период госпитализации осуществляются в соответствии со стандартным графиком и рационом, установленном в исследовательском центре график приема пищи.

На протяжении всего исследования (за 7 дней до включения в исследование и в течение 3 месяцев после последнего приема препарата) при сохраненной репродуктивной функции у половой партнерши добровольцев мужского пола, добровольцы должны использовать надежные методы контрацепции. Надежные методы контрацепции предполагают применение 1-го барьерного способа (например, презерватива) в комбинации с одним из следующих: спермициды у мужчины или внутриматочная спираль/пероральные контрацептивы у женщины. После окончания участия в исследовании и до истечения 3-х месяцев после получения последней дозы исследуемого продукта в случае наступления беременности половых партнерш, добровольцам следует выполнить процедуры, предусмотренные в общем случае наступления беременности (передать партнерше контактные данные исследователя для связи с ним).

## Методы контроля за соблюдением процедур субъектами

Не допускается пропуск более 3-х заборов образцов крови или 2-х образцов подряд для фармакокинетического исследования в течение первых 2 часов. Если у добровольца отсутствует более 3-х образцов крови или 2 образца подряд в течение первых 2 часов после приема препарата в исследовании, этот доброволец не будет включен в анализ данных фармакокинетики.

Не допускается пропуск визита 1, грубое нарушение сроков проведения запланированного визита (более 1 нарушения запланированного срока визита более, чем на 1 день).

Допустимые отклонения в заборе образцов крови для определения концентрации апалутамида: 1 минута (включительно) для проб от 0 до 3 ч включительно, 3 минуты (включительно) для проб от 3 до 12 ч включительно, 5 минут (включительно) для пробы в точке 24 ч, 20 минут (включительно) для проб в точках 48 ч и 72 ч. В случае отклонения времени забора биообразца от должной точки, даже в случае, если оно находится в допустимых пределах, данное отклонение в обязательном порядке должно быть отражено в первичной документации и эИРК вместе с действительным временем отбора. Для фармакокинетических расчетов будет использовано фактическое время отбора проб.

При грубых нарушениях данных условий доброволец исключается из исследования, а его данные не включаются в анализ фармакокинетики.

### Оценка комплаентности

Препараты будут приниматься в исследовательском центре под наблюдением медицинского персонала. После приема препарата ротовая полость добровольцев будет осмотрена, чтобы удостовериться в том, что доброволец принял препарат. Добровольцы должны соблюдать предусмотренный протоколом режим употребления жидкости и пищи в период госпитализации, а также стандартный график, установленный в исследовательском центре.

# ОЦЕНКА ФАРМАКОКИНЕТИКИ И БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ

## Перечень параметров фармакокинетики

### Определения параметров

С целью изучения фармакокинетики исследуемых продуктов в исследовании будут определяться концентрации апалутамида в плазме крови добровольцев в дискретные интервалы времени. На основании полученных данных будут построены фармакокинетические кривые «концентрация–время», а также рассчитаны соответствующие фармакокинетические параметры.

Согласно рекомендациям касательно времени забора биообразцов, представленным в Решении Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 г. №85 «Об утверждении Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза» и международном руководстве по проведению исследований биоэквивалентности (European Medicines Agency GUIDELINE ON THE INVESTIGATION OF BIOEQUIVALENCE / London, 20 January 2010 Doc. Ref.: CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr \*\*) если фаза абсорбции лекарственного препарата для приема внутрь с немедленным высвобождением не превышает 72 часов, то для сравнения длительности экспозиции в качестве альтернативы AUC(0-t) может использоваться AUC, усеченная до 72 часов (AUC(0-72)). Поэтому для любых лекарственных препаратов с немедленным высвобождением независимо от Т1/2 активного вещества отбор образцов в течение более 72 часов не требуется. Кроме того, если отбор образцов продолжается в течение 72 часов и в точке 72 часа концентрация всё ещё поддается определению, то описывать AUC(0-∞) и остаточную площадь нет необходимости, достаточно документировать сведения о AUC, усеченной в точке 72 часа (AUC(0-72)). Согласно литературным данным, после однократного перорального приема апалутамида в дозировке 240 мг, его концентрация в крови здоровых добровольцев поддается определению в точке 72 часа, более того, она продолжает определяться в течение как минимум 7-и дней.[[30]](#footnote-30) Соответственно, оценка AUC(0-∞) и остаточной площади в настоящем исследовании может быть невыполнима. Дополнительно могут быть описаны константа скорости терминальной элиминации (Kel) и T1/2.

Основываясь на результатах ранее проведенных фармакокинетических исследований известно, что T1/2 апалутамида составляет 3 дня, что характеризует апалутамид, как лекарственное средство с немедленным высвобождением, но длительным периодом полувыведения. Таким образом, по результатам определения концентрации апалутамида в полученных образцах, в случае апалутамида считается обоснованным и достаточным расчет следующих ФК-параметров: основных, включающих AUC(0-72) (AUC, усеченная в точке 72 часа), и Сmax; и дополнительного – Tmax. Дополнительно также будут рассчитаны Kel и T1/2, если полученный фармакокинетический профиль в терминальной фазе будет надежно охарактеризован (позволит построить регрессию).

Ниже приведено подробное описание расчетных фармакокинетических параметров, которые будут рассчитаны непосредственно или косвенно используются при расчете основных и дополнительных показателей.

**Cmax –** максимальная концентрация вещества в крови добровольцев за период наблюдения.

**Tmax –** время достижения максимальной концентрации (Cmax) лекарственного вещества в крови добровольцев (если максимальное значение достигается более чем в одну временную точку, то под показателем Tmax понимают первую временную точку с этим значением).

**AUC (0-72) –** суммарная площадь под кривой «концентрация лекарственного вещества-время» от момента приема препарата до 72 часов (AUC, усеченная в точке 72 часа) после однократного приёма препарата DT-APL или Эрлеада.

**AUMC (0-72)** **–** суммарная площадь под кривой произведения времени на концентрацию лекарственного вещества в интервале времени от 0 до 72 часов после однократного приёма препарата DT-APL или Эрлеада.

**Cl – общий клиренс** – параметр, отражающий объем тест-ткани, который освобождается от лекарственного вещества в единицу времени.

**МRT –** среднее время пребывания в организме молекулы лекарственного вещества.

**Vd –** кажущийся объем распределения лекарственного вещества; представляет собой коэффициент пропорциональности между концентрацией препарата в тест-ткани и его количеством в организме и отражает интенсивность распределения препарата между тест-тканью и другими тканями.

**Kel –** константа скорости элиминации лекарственного вещества;оценивается для каждого добровольца по наклону прямой линейной регрессии, построенной по нескольким последним (ненулевым) лог-преобразованным значениям концентраций. Оптимальное количество значений, необходимых для построения регрессии, определяли с помощью коэффициента детерминации (R2) следующим образом: для начала брали последние три пробы и последние четыре пробы, по ним находятся соответствующие коэффициенты детерминации (R3)2 и (R4)2. Если (R4)2 ≤ (R3)2, то для оценки Kel использовали 3 последние пробы, а если (R4)2 ≥ (R3)2, тогда брали последние 5 проб и сравнивается (R5)2 с (R4)2 и т.д.

**T1/2 –** период полувыведения лекарственного вещества.

**Остаточная площадь** определяется по формуле:

### Конечные точки оценки фармакокинетики

**Первичная конечная точки:**

* Площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» апалутамида от момента приема препарата до 72 часов после однократного приёма препарата (AUC (0-72) – AUC, усеченная в точке 72 часа);
* Максимальная концентрация апалутамида в плазме крови после однократного приёма препарата (Cmax).

Оценка биоэквивалентности препаратов будет производиться путем сравнения границ 90 % доверительных интервалов для отношений средних геометрических значений фармакокинетических параметров AUC (0-72) и Cmax апалутамида (в исходных единицах) после приема исследуемого препарата и препарата сравнения, с границами эквивалентности, установленными как равные 80,00 – 125,00%, согласно рекомендациям руководств: Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза, 2016 г.[[31]](#footnote-31); Руководство по экспертизе лекарственных средств ФГБУ «НЦ ЭСМП», 2013 г.[[32]](#footnote-32)), так и международными руководствами (Guideline on the investigation of bioequivalence. Doc. Ref.: CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr \*\*, 2010).

**Дополнительные (поисковые) конечные точки:**

* Площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» апалутамида от момента приема препарата до бесконечности после однократного приёма препарата (AUC(0-∞));
* Время достижения максимальной концентрации апалутамида в плазме крови добровольцев после однократного приёма препарата (Tmax);
* Остаточная площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» апалутамида ((AUC(0-∞) - AUC (0-72))/AUC(0-∞));
* Период полувыведения апалутамида после однократного приёма препарата (T1/2);
* Константа скорости элиминации апалутамида после однократного приёма препарата (Кel).

Kel и T1/2 будут рассчитаны, если полученный фармакокинетический профиль в терминальной фазе будет надежно охарактеризован. При наличии возможности оценки Kel также будут рассчитаны AUC(0-∞) и остаточная площадь.

## Методы и сроки оценки, регистрации и анализа параметров фармакокинетики

### Сроки анализа параметров фармакокинетики

Конечные точки для оценки фармакокинетики будут анализироваться после завершения всеми добровольцами периода оценки фармакокинетики (или досрочного завершения участия).

### Методы, сроки оценки и регистрации параметров фармакокинетики

Популяция для оценки фармакокинетики включает всех добровольцев, у которых пропущено не более 3 заборов образцов крови в период оценки ФК, при этом не допускается пропуск 2-х заборов подряд в течение первых 2 часов после приема апалутамида.

Выбор моментов времени отбора проб должен обеспечивать получение нескольких точек для каждого фрагмента фармакокинетической кривой – не менее 3-х для фазы первоначального возрастания концентрации и не менее 5-и для фазы ее снижения. На основании этого требования и имеющихся литературных данных о фармакокинетике апалутамида выбраны следующие моменты времени для забора образцов крови: до приема препарата, 20 мин, 40 мин, 1 ч, 1 ч 15 мин, 1 ч 30 мин, 1 ч 45 мин, 2 ч, 2 ч 15 мин, 2 ч 30 мин, 3 ч, 3 ч 30 мин, 4 ч, 5 ч, 6 ч, 8 ч, 12 ч, 24 ч, 48 ч и 72 часа после приема препарата. Методы и сроки отбора проб крови и определения концентраций апалутамида подробно изложены в разделах 4.7.9-4.7.11.

# ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ

## Перечень параметров безопасности

### Определение понятий

#### Нежелательные явления и нежелательные реакции

Нежелательное явление (НЯ) **–** любое событие, выявленное у субъекта клинического исследования после применения лекарственного препарата, неблагоприятное с медицинской точки зрения, которое может и не иметь причинно-следственной связи с его применением.

Нежелательное явление представляет собой любой неблагоприятный симптом, включая отклонение лабораторного показателя от нормы, жалобу или заболевание, время возникновения которого не исключает причинно-следственной связи с применением лекарственного средства вне зависимости от наличия или отсутствия такой связи: от начала применения исследуемого лекарственного препарата до 60 дня включительно после применения последней дозы препарата в клиническом исследовании.

Состояния, уже существовавшие на момент получения подписанной Формы информированного согласия, следует документировать в эИРК в разделе «Медицинский анамнез».

Нежелательная реакция (НР) – непреднамеренная неблагоприятная реакция организма, связанная с применением лекарственного препарата и предполагающая наличие взаимосвязи с применением подозреваемого лекарственного препарата. Термин «связанная с применением препарата» означает, что существует хотя бы минимальная возможность наличия причинно-следственной связи между применением лекарственного препарата и произошедшим нежелательным явлением, т.е. взаимосвязь не исключена. Иными словами, НР обязательно содержит причинно-следственную связь между приемом лекарственного препарата и возникновением НЯ.

Нежелательная реакция представляет собой любой неблагоприятный симптом, включая отклонение лабораторного показателя от нормы, жалобу или заболевание, связанное с применением лекарственного препарата: от начала применения исследуемого лекарственного препарата до 60 дней включительно после применения последней дозы препарата в клиническом исследовании.

#### Серьезные нежелательные явления/ серьезные нежелательные реакции

Серьезное нежелательное явление (СНЯ) / серьезная нежелательная реакция (СНР) - любое неблагоприятное медицинское событие, которое вне зависимости от дозы лекарственного средства:

* приводит к смерти;
* создает угрозу для жизни;
* требует госпитализации или её продления;
* приводит к стойкой или выраженной нетрудоспособности/инвалидности;
* представляет собой врождённую аномалию или дефект развития.

В случае возникновения сомнений относительно соответствия информации критериям серьезного нежелательного явления, такая информация должна расцениваться как серьезное нежелательное явление. Неблагоприятное медицинское событие, потребовавшее медицинского вмешательства для предотвращения развития вышеперечисленных исходов также следует рассматривать, как соответствующее критериям серьезности.

**Угрозой для жизни** считается непосредственный риск смерти от события, о котором сообщается. Угрожающее жизни явление не включает явление, которое, если бы произошло в более тяжелой форме, могло бы вызвать смерть, но в той форме, в которой оно произошло, оно не вызывает непосредственный риск смерти. Например, гепатит, который разрешился без признаков печеночной недостаточности, не будет расценен как угрожающий жизни, несмотря на то, что гепатит с более тяжелым течением может привести к летальному исходу. Аналогично, аллергическая реакция, приводящая к отеку Квинке в области лица, не будет расцениваться как представляющая угрозу для жизни, несмотря на то, что отек Квинке гортани, аллергический бронхоспазм или анафилаксия могут привести к летальному исходу.

**Госпитализация** – официальное поступление в больницу. Госпитализация или продление госпитализации служит критерием того, что НЯ является серьезным; однако, госпитализация сама по себе не считается серьезным нежелательным явлением СНЯ. При отсутствии НЯ госпитализация или продление госпитализации не должны рапортоваться исследователем как серьезное нежелательное явление. Это применимо (включая, но не ограничиваясь) к следующим ситуациям:

* Госпитализация или продление госпитализации необходимы для проведения процедур, предусмотренных протоколом.
* Госпитализация или продление госпитализации являются частью рутинных процедур в данном исследовательском центре (например, удаление стента после хирургической операции). Соответствующее подтверждение должно храниться в папке с документацией исследования.
* Госпитализация в связи с существовавшим ранее состоянием, ухудшение которого не наблюдалось.

**Нетрудоспособность** определяется как существенное нарушение способности добровольца вести нормальный образ жизни.

#### Прочая информация по безопасности, подлежащая особому репортированию

Определенная информация, которая не расценивается как СНЯ, но должна быть зарегистрирована и репортирована особым образом (в течение 24 часов) Спонсору, включает:

* Возникновение беременности у полового партнера участника исследования.
* Передозировка исследуемым препаратом, в соответствии с определением в данном протоколе исследования, независимо от развития НЯ.
* Непреднамеренное или случайное применение исследуемого препарата независимо от развития НЯ.
* Ошибки применения препарата независимо от развития НЯ (включая путаницу в применении препаратов или возможную путаницу в применении препаратов).

#### Непредвиденные нежелательные реакции и серьезные непредвиденные нежелательные реакции

Непредвиденная нежелательная реакция (ННР) – побочная реакция, характер или тяжесть которой не согласовывается с имеющейся информацией о лекарственном средстве (с данными в «Брошюре исследователя»).

Серьезная непредвиденная нежелательная реакция (СННР) – непредвиденная нежелательная реакция, которая характеризуется признаками СНЯ. Данный тип нежелательных реакций подлежит особым условиям репортирования. Спонсор должен представлять информацию о всех СННР в регуляторные органы и этические комитеты в срок до 7 календарных дней от даты выявления (либо получения информации о выявлении) в случае, если они привели к смерти или представляли угрозу для жизни, и в срок до 15 календарных дней для остальных СННР.

### Конечные точки оценки безопасности

**Дополнительные (поисковые) конечная точки:**

* Частота и тяжесть всех случаев НЯ и СНЯ;
* Частота случаев НЯ 3 - 4 степени по CTCAE 5.0;
* Частота и тяжесть всех случаев НР и СНР;
* Частота случаев НР 3 - 4 степени по CTCAE 5.0;
* Все случаи досрочного прекращения участия в исследовании, связанные с НЯ/СНЯ и НР/СНР.

## Методы и сроки оценки, регистрации и анализа параметров безопасности

### Сроки анализа параметров безопасности

Конечные точки для оценки безопасности будут анализироваться после завершения всеми добровольцами всех периодов исследования (или досрочного завершения участия).

### Методы, сроки оценки и регистрации параметров безопасности

В анализ безопасности будут включены все добровольцы, совершившие хотя бы один прием исследуемого препарата или препарата сравнения.

Оценка безопасности будет проводиться на протяжении всего исследования на основании сбора информации по следующим параметрам:

* частота развития НЯ и СНЯ, регистрируемых, по данным спонтанных сообщений от добровольцев и по данным физикального осмотра, отклонениям жизненно важных показателей (АД, частоты пульса и температура тела) от норм, принятых в исследовательском центре, отклонениям показателей лабораторных анализов от референсных значений.
* изменения жизненно важных показателей (АД, частота пульса, температура тела) относительно исходного уровня;
* изменения на ЭКГ и показателей ЭКГ ЧСС, длительности корригированного интервала QTc относительно исходного уровня;
* изменения массы тела относительно исходного уровня;
* изменения показателей лабораторных анализов относительно исходного уровня;

Частота выполнения данных процедур на протяжении исследования приведена в таблице 4.2. раздела 4.6.1 «Расписание визитов и график процедур». Регистрация НЯ/СНЯ осуществляется в соответствии с руководством, предоставленным Спонсором.

Оценка безопасности будет проведена с использованием критериев National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events - NCI CTCAE v. 5.0.

**Обязанности исследователя**

Исследователь несет ответственность за регистрацию и своевременное репортирование информации о НЯ и СНЯ.

НЯ регистрируются, начиная с момента первого приема испытуемого препарата и до 30 дней после последнего его применения. НЯ, связанные с процедурами протокола, регистрируются с момента первого приема исследуемого препарата/ препарата сравнения. СНЯ регистрируются, начиная с момента подписания Формы информированного согласия и до 30 дней после последнего приема препарата, а также на протяжении большего периода после последнего применения в случае, если исследователь считает, что данное СНЯ ассоциировано с применением препарата или процедурами исследования.

Нежелательные явления (НЯ), не отвечающие критериям серьёзности, регистрируются исследователем в первичной документации и в эИРК и предоставляются монитору / менеджеру клинического исследования на ближайшем плановом мониторном визите для оценки.

Серьезные нежелательные явления (СНЯ), в особенности СННР, репортируются Спонсору незамедлительно, в течение **24 часов**. Извещения о СНЯ незамедлительно, в течение 24 часов, высылаются Спонсору по электронной почте на адрес **safety@rpharm.ru** или факсу **8(495) 956-79-38** с пометкой «Для Уполномоченного по фармаконадзору» компании АО «Р-Фарм», указав в теме письма номер протокола исследования. Дополнительная информация (копии лабораторных анализов, диагностических процедур, результатов аутопсии в случае смерти и т.д.) будут предоставлены Исследователем в виде дополнительных сообщений Спонсору не позднее чем через 24 часа с момента получения запроса от Спонсора на дополнительную информацию по СНЯ (при их наличии).

В случае, если имеются сомнения в серьезности конкретного явления, его следует расценивать как серьезное и уведомлять в течение 24 часов посредством заполнения отчета о СНЯ.

Исследователь должен получить подтверждение, что информация получена/доставлена. Данные о ННР предоставляются монитору клинического исследования также на ближайшем плановом мониторном визите.

Исследователь должен незамедлительно, в срок, установленный согласно требованиям ЛЭК, от даты выявления (или получения информации о выявлении СНЯ), сообщить о СНЯ в локальный этический комитет.

**Обязанности Спонсора**

Спонсор несет ответственность за оценку безопасности исследуемого препарата в ходе клинического исследования. Спонсор несет ответственность за незамедлительное информирование Исследователя, локального этического комитета, регуляторных органов о всех полученных данных, которые могут неблагоприятно повлиять на безопасность добровольцев и проведение исследования.

Спонсор должен представлять информацию о всех СННР в регуляторные органы и этические комитеты в срок до 7 календарных дней от даты выявления (либо получения информации о выявлении) в случае, если они привели к смерти или представляли угрозу для жизни, и в срок до 15 календарных дней для остальных СННР.

Спонсор должен в срок до 15 календарных дней представить в регуляторный орган и этический комитет иную информацию по безопасности, которая может изменять оценку соотношения риск/польза исследуемого препарата либо служить основанием для изменений в рекомендациях по его назначению, а также основанием для пересмотра возможности дальнейшего проведения исследования.

## Требования к отчетам, процедуры по регистрации и сообщению о НЯ, а также оформления Формы регистрации НЯ

### Регистрация НЯ/СНЯ

Наличие или отсутствие нежелательных явлений за прошедший с предыдущего визита период отмечается на каждом визите. Любое нежелательное явление, зарегистрированное у добровольца, должно отражаться в первичной документации и специально разработанной форме регистрации нежелательных явлений (в ИРК). Регистрация НЯ осуществляется в соответствии с руководством, предоставленным Спонсором.

Нежелательные явления регистрируются и нумеруются последовательно, по мере их возникновения. Каждое НЯ репортируется в «Форме регистрации НЯ». Правила оформления НЯ/СНЯ подробно описаны в руководстве, предоставленным Спонсором. Нежелательные явления регистрируются независимо от серьезности и наличия причинно-следственной связи с исследуемой терапией. В случае возникновения того же нежелательного явления повторно, такое нежелательное явление регистрируется как новое, ему присваивается новый номер.

Состояния, уже существовавшие на момент получения подписанной Формы информированного согласия, следует документировать в эИРК в разделе «Медицинский анамнез».

Появление нежелательных явлений следует оценивать при помощи косвенных вопросов на каждом визите исследования. Нежелательные явления могут быть также зафиксированы при самостоятельном сообщении добровольцем об их наличии в интервале между визитами, или в процессе физикального обследования, выполнения лабораторных тестов и других случаях. Каждое нежелательное явление, по возможности, следует оценивать по следующим позициям:

* Характер НЯ,
* Время развития НЯ (день, месяц, год, минута – если возможно),
* Время разрешения НЯ (день, месяц, год, минута – если возможно),
* Степень тяжести (степень 1-5 CTCAE),
* Длительность нежелательного явления (в месяцах/ неделях/ днях/ часах/ минутах/),
* Взаимосвязь с исследуемым препаратом (условная, не классифицируемая, сомнительная, возможная, вероятная,определенная),
* Предпринятые действия в отношении исследуемой терапии (отсутствуют; коррекция дозы исследуемого препарата/временная приостановка терапии; отмена исследуемой терапии; госпитализация и пр.),
* Применение сопутствующего препарата или нелекарственной терапии,
* Является ли явление серьезным, при этом определение серьезного нежелательного явления приведено в разделе 8.1.1.

Степень тяжести нежелательного явления будет оценивать в соответствии с Общими Терминологическими Критериями для Нежелательных Явлений Национального Института Рака, версия 5.0 (NCI CTCAE 5.0). Если у данного явления отсутствует детализация по степени тяжести согласно CTCAE, следует классифицировать НЯ по следующим степеням: «легкая», «средняя», «тяжелая» и «тяжелая, жизнеугрожающая», «с летальным исходом», что соответствует степеням 1 – 5 (см. табл. 8-1).

Таблица ‑. Критерии оценки степени тяжести НЯ, не детализированного в СТСАЕ 5.0.

| **Степень тяжести** | **Критерии** |
| --- | --- |
| 1  (Легкая степень) | Асимптомное НЯ, выявленное при осмотре или проведении лабораторных исследований; либо вызывающее легкий дискомфорт и не оказывающее влияния на повседневную активность. Не требует вмешательства врача или применения сопутствующей терапии. |
| 2  (Средняя степень) | НЯ вызывает дискомфорт, приводящий к снижению повседневной активности (например, при пользовании телефоном, приготовлении пищи, проведении покупок или обращении с деньгами); требуется минимальное, неинвазивное вмешательство (например, пероральная терапия). |
| 3  (Тяжелая степень) | Невозможность работать, значительно снижена повседневная активность; требуется помощь в приеме пищи, одевании или раздевании, помощь при гигиенических мероприятиях и физиологических отправлениях (но пациент не прикован к постели). Требуется назначение сопутствующей терапии, в случае отсутствия вмешательства может потребоваться госпитализация или интенсивная терапия. |
| 4  (Тяжелая жизнеугрожающая степень) | Требует проведения экстренной интенсивной терапии, отмены исследуемой терапии. В случае отсутствия терапевтического вмешательства и дальнейшего ухудшения может привести к смерти. (ВНИМАНИЕ: само по себе не является СНЯ, см. критерии серьезности) |
| 5  (с летальным исходом) | Смерть по причине развития НЯ. (ВНИМАНИЕ: Смерть – это исход, но не НЯ. Однако при развитии смертельного исхода по неизвестной причине в качестве наименования нежелательного явления может быть использован термин «Смерть по неизвестной причине», пока не будет получена дополнительная информация). |

Оценку степени связи с исследуемым продуктом следует проводить с помощью классификации и модифицированных критериев ВОЗ (табл. 8-2.). Согласно этой классификации, выделяют 6 степеней достоверности связи. Считается, что НЯ относится к категории НПР (нежелательная побочная реакция), т.е. связано с исследуемым продуктом, если существует хотя бы минимальная возможность наличия причинно-следственной связи с ним, т.е. степень связи включает категории определенная, вероятная и возможная. В остальных случаях (связь сомнительная, условная и неклассифицируемая) НЯ считается не связанным с исследуемым продуктом.

Все нежелательные явления требуют адекватного лечения. При применении сопутствующих препаратов или нелекарственной терапии их следует документировать в эИРК на странице «Нежелательные явления».

После выявления нежелательного явления за ним следует наблюдать до его разрешения или до момента, когда оно будет расценено как постоянное (стабилизации). Оценки нежелательного явления следует проводить на каждом визите (или чаще, при необходимости) для выяснения каких-либо изменений в тяжести, подозреваемой связи с исследуемым препаратом, предпринятых для лечения вмешательств и его исхода.

Таблица ‑. Классификация оценки связи НЯ с исследуемым продуктом, на основе модифицированных критериев ВОЗ.

| **Наличие связи** | **Степень связи** | **Критерии** |
| --- | --- | --- |
| **Связано** | Определенная связь (definite) | Клинические проявления НЯ или нарушения лабораторных показателей возникли в период приема препарата, и не могут быть объяснены наличием существующих заболеваний и влиянием других факторов. Проявления НЯ регрессируют после отмены лекарственного препарата (dechallenge positive) и возникают вновь при повторном назначении препарата (rechallenge positive). |
| Вероятная связь (probable) | Клинические проявления НЯ или нарушения лабораторных показателей связаны по времени с приемом препарата, вряд ли имеют отношение к сопутствующим заболеваниям или другим факторам, регрессируют после отмены лекарственного препарата (dechallenge positive). Ответная реакция на повторное назначение неизвестна. |
| Возможная связь (possible) | Клинические проявления НЯ или нарушения лабораторных показателей связаны по времени с приемом препарата, но их можно объяснить наличием сопутствующих заболеваний или приемом других лекарственных препаратов и влиянием химических соединений. Информация о реакции на отмену лекарственного препарата неясная. |
| **Не связано** | Cомнительная связь (doubtful) | Клинические проявления НЯ или нарушения лабораторных показателей возникли при отсутствии четкой временной связи с приемом препарата; присутствуют другие факторы (лекарственные препараты, заболевания, химические вещества), которые могут быть причиной возникновения НЯ. |
| Условная связь (tentative) | Клинические проявления и нарушения лабораторных показателей, отнесенные к НЯ, которые нуждаются в получении дополнительных данных (для точной оценки) или же эти полученные данные в настоящее время анализируются. |
| Не классифицируемая (unclassified) | Сообщения о подозреваемом НЯ нельзя оценить, так как нет достаточной информации, или же она противоречива/ |

**Лабораторные отклонения/отклонения физиологических параметров**

Все лабораторные отклонения / отклонения физиологических показателей, представляющие собой нежелательные явления (в т.ч. с 1-й ст. по СТСАЕ 5.0), подлежат регистрации в ИРК в разделе «Нежелательные явления». По возможности вместо отдельных симптомов следует указывать диагноз (например, анемия, а не снижение гемоглобина). За лабораторными явлениями, соответствующими критериям нежелательных явлений, следует наблюдать до их возвращения к норме или до получения адекватного объяснения (установки диагноза и возможности оценить исход НЯ).

***Отклонения показателей артериального давления (САД и ДАД****)*

В настоящем исследовании на скрининге приняты референтные значения физиологических показателей систолическое артериальное давление **–** 90-129 мм. рт. ст., включительно, и диастолическое артериальное давление **–** 60-85 мм. рт. ст., включительно, в соответствии с критерием включения № 5. Добровольцы, у которых значения данных показателей выходят за указанные пределы, не будут включены в исследование.

Однако, указанный диапазон значений САД и ДАД включает как нормальный диапазон значений (САД **–** 90-119 мм. рт. ст. включительно, ДАД – 60-79 мм. рт. ст. включительно), так и отклонения от нормы 1 степени тяжести по CTCAE 5.0 (САД **–** 120-129 мм. рт. ст. включительно, ДАД – 80-85 мм. рт. ст. включительно). С учетом того, что в исследование предусмотрено включение добровольцев с более высокими значениями показателей артериального давления, а также учитывая тот факт, что у человека возможны колебания показателей давления в связи с различными факторами (например, с эмоциональным состоянием, в частности, страхом забора крови), не связанными с воздействием препарата, допускается не расценивать небольшие отклонения в САД и ДАД (до 129 мм рт. ст. для САД и до 85 мм рт. ст. для ДАД, включительно) от норм скрининговых значений как подлежащие обязательной регистрации как НЯ. За исследователем остается право принимать решение о необходимости регистрации значений показателей САД и ДАД из этого диапазона в качестве НЯ. В связи с этим, предусмотрен следующий подход к регистрации НЯ по показателям систолического и диастолического артериального давления в ходе исследования:

1. Если у субъекта на визите скрининг показатели АД находились в диапазоне:

Систолическое АД – 90 – 119 мм рт. ст.;

Диастолическое АД – 60 – 79 мм рт. ст.;

а в основном периоде оценки ФК показатели АД зафиксированы:

Систолическое АД – 130 мм рт. ст. – выше.;

Диастолическое АД – 86 мм рт. ст. – выше;

следует регистрировать НЯв соответствии с критериями СТСАЕ 5.0.

1. Если у субъекта на визите скрининг показатели АД находились в диапазоне: Систолическое АД – 120 – 129 мм рт. ст.;

Диастолическое АД – 80 – 85 мм рт. ст.;

А в основном периоде оценки ФК показатели АД зафиксированы:

Систолическое АД – 120 – 139 мм рт. ст.;

Диастолическое АД – 80 – 89 мм рт. ст.;

НЯ регистрировать не следует,субъект продолжает находится в «скрининговых» значениях 1-й степени тяжести.

1. Если у субъекта на визите скрининг показатели АД находились в диапазоне: Систолическое АД – 120 – 129 мм рт. ст.;

Диастолическое АД – 80 – 85 мм рт. ст.;

А в основном периоде оценки ФК показатели АД зафиксированы:

Систолическое АД – 140 мм рт. ст. – выше;

Диастолическое АД – 90 мм рт. ст. – выше;

Следует регистрировать НЯ в соответствии с критериями СТСАЕ 5.0.

При выявлении каких-либо отклонений по физиологическим показателям систолическое и диастолическое АД, за исследователем остается право решения о целесообразности регистрации нежелательного явления. В случае, если отклонение расценено как НЯ, последнее нужно регистрировать в соответствии с вышеприведенным алгоритмом и в соответствии с общими принципами регистрации НЯ, приведенными в настоящем разделе протокола клинического исследования и руководстве по безопасности, предоставляемом Спонсором.

В случае, если повышается только диастолическое или только систолическое АД, НЯ регистрируется как «артериальная гипертензия» с пометкой в комментариях, что было повышение только диастолического или систолического АД.

### Оформление сообщений о НЯ/СНЯ

Форма регистрации нежелательных явлений заполняется на визите (допустимым считается заполнение формы в тот же день, но после окончания визита), за исключением тех данных, которые на момент заполнения формы отсутствуют/не известны. Все разделы формы должны быть заполнены. При отсутствии данных в связи с невозможностью их получения вносится запись **–** «Информация отсутствует» или NA (not available). Однако должны быть приложены все усилия к тому, чтобы получить все необходимые данные по возникающим нежелательным явлениям.

В первичной документации и форме регистрации НЯ в эИРК в обязательном порядке отражаются:

- № НЯ (порядковый номер),

- № визита,

- Краткое описание НЯ,

- Серьезность (да/нет),

- Критерии серьезности,

- Степень тяжести по СТСАЕ 5.0,

- Дата начала,

- Дата разрешения (нормализации или принятия скрининговых значений лабораторным показателем),

- Исход,

- Предпринятые действия,

- Связь с испытуемым препаратом (исследуемым препаратом / препаратом сравнения),

- Комментарии, где указывается любая значимая, с точки зрения исследователя, информация, связанная с возникновением НЯ или его терапией.

В случае назначения лекарственной терапии, препараты, входящие в ее состав должны быть описаны в разделе эИРК «Сопутствующая терапия» с указанием о том, что лекарственное средство использовалось с целью купирования НЯ.

Разделы «Степень», «Исход», «Мероприятия», «Связь с исследуемым препаратом» заполняются с использованием цифровых кодов, значение которых приведены в примечаниях. В случае если НЯ идентифицировано исследователем как серьезное, должна быть заполнена не только Форма регистрации НЯ, но и форма регистрации серьезного нежелательного явления (в бумажном виде, максимально разборчиво и аккуратно). Форма регистрации серьезного нежелательного явления должна быть направлена на электронную почту Спонсора **safety@rpharm.ru** в течение 24 часов с момента регистрации события.

На одно СНЯ заполняется одна Форма регистрации СНЯ. Если на следующем после регистрации визите симптомы серьезного нежелательного явления сохраняются, то в разделе «Нежелательные явления» соответствующего визита в ИРК делается отметка в чек-боксе о наличии нежелательных явлений с пометкой «продолжается». В этом случае заполняется новая форма регистрации СНЯ с отметкой в чек-боксе «извещение повторное».

В форме регистрации СНЯ необходимо указывать следующую информацию:

1) Данные о клиническом исследовании:

- идентификационный номер протокола,

2) Общие данные о СНЯ:

- название СНЯ

- первичное или повторное извещение

- присваиваемый Спонсором внутренний номер СНЯ (заполняется Спонсором)

3) Данные о репортирующем СНЯ исследователе и исследовательском центре:

- ФИО исследователя, репортирующего СНЯ

- его контактные данные (номер телефона и e-mail)

- название и номер исследовательского центра

- ФИО главного исследователя

4) Данные о добровольце:

- рандомизационный номер добровольца

- инициалы

- пол

- масса тела

- рост

- дата рождения

- раса

- наличие аллергии

5) Описание НЯ:

- диагноз нежелательного явления

- описание нежелательного явления с перечислением всех необходимых симптомов и лабораторно-инструментальных данных и указанием временных рамок развития

- дата начала нежелательного явления

- дата окончания нежелательного явления

- оценка тяжести (СТСАЕ 5.0)

- исход нежелательного явления

- в случае смерти: дата смерти, вероятная причина смерти, выполнялась ли аутопсия

- критерий серьезности НЯ

- оценка причинно-следственной связи НЯ и исследуемого препарата

- другие факторы, которые могли внести вклад в развитие НЯ

6) Клинико-лабораторные исследования для подтверждения НЯ

- дата исследования

- показатель, результат, единицы измерения

- границы нормы, единицы измерения

7) Данные об исследуемой терапии:

- МНН

- дата первого применения испытуемого препарата

- суточная доза

- дата отмены

- путь введения

- единицы измерения

- подозреваемый препарат в связи с НЯ (да/нет)

8) Предпринятые меры по отношению к исследуемому препарату

- отмена / снижение дозы / без изменений и т.п.

- результаты проб с отменой и повторным назначением препарата, если применимо

9) Лечение сообщаемого нежелательного явления

- описание

- дата начала

- дата окончания

- для медикаментозной терапии МНН и торговое наименование препаратов, доза, единицы дозирования, путь введения, частота введения.

10) Данные о сопутствующей терапии (за исключением препаратов, использовавшихся для лечения данного нежелательного явления):

- торговое наименование препаратов, лекарственная форма, дозировка

- показание

- дата начала применения

- дата окончания применения

- путь введения

- суточная доза

11) Медицинский анамнез

- состояние

- дата начала

- продолжается ли во время СНЯ

- дата окончания

12) Другая значимая информация

13) Подписи

Исследователь **обязательно** подписывает (подпись и фамилия, имя, отчество) каждый лист Формы регистрации СНЯ (верификация ответственности за переданную информацию) и только после этого отправляет Спонсору.

## Методы и продолжительность наблюдения за субъектами после возникновения НЯ/ СНЯ

В случае выбывания из исследования по причине развития НЯ/СНЯ дальнейшее лечение и наблюдение за добровольцем будет осуществляться исследователем в соответствии с принятыми в исследовательском центре стандартами лечения развившегося НЯ или СНЯ. При согласии добровольца на проведение процедур дополнительных визитов для контроля НЯ, он/она будет наблюдаться **до полного разрешения НЯ или СНЯ или до момента стабилизации (хронизации) события.** В случае, если у добровольца наблюдается отклонение какого-либо из лабораторных, инструментальных или физиологических показателей, наблюдение за добровольцем необходимо производить вплоть до его полного разрешения, т.е. до купирования данных отклонений или возврата показателей к уровню скрининга.

Дополнительную информацию см. в разделе 5.4.

**В случае возникновения беременности** **у партнерши** участника исследования, он должен предоставить ей контактные данные врача-исследователя для последующей организации наблюдения за здоровьем беременной женщины и ребенка. Беременной партнерше участника исследования необходимо будет связаться с врачом-исследователем, чтобы врач-исследователь мог проинформировать ее о необходимости сбора информации о течении беременности и развитии ребенка. Врач ответит на все вопросы, заданные женщиной, и в случае ее предварительного согласия на сбор таких данных назначит ей встречу для подписания Формы информированного согласия на наблюдение за безопасностью для беременных половых партнерш мужчин, участвующих в исследовании. В ходе назначенной встречи женщине будет предоставлена полная информация о планируемой программе наблюдения, ее целях и процедурах, а также рисках, связанных с участием в ней. После подписания женщиной письменного информированного согласия, Врач-исследователь попросит ее предоставить контактные данные консультации.

Врач-исследователь должен в течение всего периода беременности производить наблюдение за женщиной, с целью анализа общего состояния женщины, данных, отражающих характер течения беременности, результатов лабораторных и инструментальных методов обследования, включая УЗИ. Наблюдение за родившимся ребенком будет осуществляться совместно с участковым педиатром в течение 6 месяцев, с анализом клинического статуса ребенка, данных лабораторных и инструментальных методов исследования.

Идентификация субъекта исследования в случае возникновения СНЯ/беременности не будет включать фамилию, адрес или другие данные, позволяющие установить личность субъекта.

После окончания участия в исследовании и до истечения 3-х месяцев после получения последней дозы исследуемого продукта в случае наступления беременности половых партнерш, добровольцам следует выполнить процедуры, предусмотренные в общем случае наступления беременности (передать партнерше контактные данные исследователя для связи с ним).

## Передозировка исследуемого препарата и препарата сравнения

**Симптомы**

При дозе, равной 480 мг 1 раз в сутки, дозолимитирующей токсичности отмечено не было.

**Лечение**

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

В настоящем исследовании запланирован прием одной дозы апалутамида 60 мг. Любое превышение данной дозы следует рассматривать, как передозировку. В случае передозировки доброволец должен находиться под наблюдением для выявления возможных признаков токсичности, при возникновении которых проводится стандартная поддерживающая терапия.

В целях мониторинга любой случай передозировки – связанный или не связанный с любым нежелательным явлением (серьезным или несерьезным) – должен быть доложен главному исследователю, который, в свою очередь, должен информировать представителя АО «Р-Фарм». Извещение о передозировке следует **незамедлительно, в течение 24 часов** направить Спонсору, в Департамент безопасности лекарственных средств (ДБЛС) по электронной почте на адрес **safety@rpharm.ru** в теме письма указать - для Уполномоченного по фармаконадзору, или по факсу **8(495) 956-79-38** с пометкой «Для Уполномоченного по фармаконадзору компании АО «Р-Фарм».

# СТАТИСТИКА

## Описание статистических методов, которые предполагается использовать

В настоящем разделе описаны основные процедуры статистической обработки. Детальное описание методы статистического анализа данных будет представлено в плане статистического анализа (ПСА).

**Анализ демографии**

Оценка демографических и исходных характеристик будет производиться как в популяции для оценки биоэквивалентности, так и в популяции для оценки безопасности (в случае, если они будут отличаться). Демографические и исходные характеристики будут представлены описательными статистиками или абсолютными значениями и долями/процентами.

**Анализ фармакокинетики**

Все статистические анализы будут сделаны для ФК-анализируемой популяции. Для фармакокинетических расчетов будет использовано фактическое время отбора проб.

На основании полученных значений концентраций активного вещества (апалтуамид) в крови каждого добровольца, в предусмотренные настоящим протоколом временные интервалы будут рассчитаны следующие фармакокинетические показатели:

* 1. **Cmax –** максимальная концентрация лекарственного вещества в крови добровольцев за период наблюдения.
  2. **Tmax -** время достижения максимальной концентрации (Cmax) лекарственного вещества в крови добровольцев.
  3. **AUC (0-72)** – суммарная площадь под кривой «концентрация лекарственного вещества-время» в интервале времени от 0 до 72 часов (AUC, усеченная в точке 72 часа). AUC (0-72) будет рассчитана с помощью метода linear up/ log down.
  4. **AUMC (0-72)** **–** суммарная площадь под кривой произведения времени на концентрацию лекарственного вещества в интервале времени от 0 часов до 72 часов. AUMC(0-t) будет рассчитана с помощью метода linear up/ log down.
  5. **Общий клиренс (Cl)** – параметр, отражающий объем тест-ткани, который освобождается от лекарственного вещества в единицу времени.
  6. **Среднее время пребывания в организме молекулы лекарственного вещества (MRT)**.
  7. **Стационарный объем распределения лекарственного вещества (Vd)** – представляет собой коэффициент пропорциональности между концентрацией препарата в тест-ткани и его количеством в организме и отражает интенсивность распределения препарата между тест-тканью и другими тканями.
  8. **Константа скорости элиминации лекарственного вещества (*Kel*)** будет оцениваться для каждого пациента по наклону прямой линейной регрессии, построенной по нескольким последним (ненулевым) лог-преобразованным значениям концентраций. Оптимальное количество значений, необходимых для построения регрессии, будет определяться с помощью коэффициента детерминации (R2) следующим образом: для начала берутся последние три пробы и последние четыре пробы, по ним находятся соответствующие коэффициенты детерминации (R3)2 и (R4)2. Если (R4)2 ≤ (R3)2, то для оценки Kel используются 3 последние пробы, а если (R4)2 ≥ (R3)2, тогда берутся последние 5 проб и сравнивается (R5)2 с (R4)2 и т.д.
  9. **Период полувыведения лекарственного вещества (T1/2)**.
  10. **Площадь под кривой «концентрация лекарственного вещества-время» в интервале времени от 0 до ∞ (AUC(0-∞)).**
  11. **Остаточная площадь**
  12. **Параметры относительной биодоступности исследуемого препарата по сравнению с препаратом сравнения:**
* ;

Описательная статистика для приведенных выше фармакокинетических параметров будет проведена с использованием следующих показателей: среднее арифметическое, среднее геометрическое, стандартное отклонение, медиана, нижний и верхний квартили, минимум, максимум, коэффициент вариации.

Описательная статистика для данных, касающихся непосредственно концентрации препарата в крови, будет представлена в виде: среднего арифметического, стандартного отклонения, медианы, квартилей, минимума, максимума.

Так как в исследовании используется AUC, усеченная в точке 72 часа (AUC(0-72)), согласно рекомендациям представленным в Решении Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 г. №85 «Об утверждении Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза» и международном руководстве по проведению исследований биоэквивалентности (European Medicines Agency GUIDELINE ON THE INVESTIGATION OF BIOEQUIVALENCE / London, 20 January 2010 Doc. Ref.: CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr \*\*), требование о том, что AUC(0-t) должна превышать 80% AUC(0-∞), неприменимо. Следовательно, в качестве показателя биоэквивалентности следует использовать AUC(0-72).

**Статистическая гипотеза**

Нулевая гипотеза (H0) заключается в отсутствии эквивалентности между исследуемым препаратом и препаратом сравнения для отношения геометрических средних фармакокинетических параметров (Cmax и AUC):

H0: μT /μR < Q1 или μT/μR > Q2,

где Q1 и Q2 — нижняя и верхняя принятые допустимые границы биоэквивалентности.

Альтернативная гипотеза:

HА: Q1 ≤ μT /μR ≤ Q2.

Для логарифмированных показателей гипотезы принимают вид:

H0: (μT – μR) < Q1 или (μT – μR) > Q2,

HА: Q1 ≤ (μT – μR) ≤ Q2.

**Установление биоэквивалентности**

Процедура статистического сравнения с целью установления биоэквивалентности состоит в вычислении параметрических двусторонних 90%-доверительных интервалов для отношений средних геометрических значений основных исследуемых фармакокинетических параметров исследуемого и референтного лекарственного препарата AUC(0-72) и Сmах (в исходных единицах) после перорального приема препарата DT-APL и препарата Эрлеада, соответственно, и сравнении этих интервалов с интервалом, попадание в который свидетельствует об эквивалентности рассматриваемых фармакокинетических параметров: [0,8; 1,25] (80,00 – 125,00%).

Исследуемые препараты будут признаны биоэквивалентными в случае, если рассчитанные 90%-ные доверительные интервалы для отношений средних геометрических значений фармакокинетических параметров (в исходных единицах) исследуемого препарата к препарату сравнения будут находиться в вышеуказанных допустимых пределах.

Сравнение исследуемых фармакокинетических параметров проводят с помощью дисперсионного анализа (ANOVA). Для этого предварительно проводят логарифмическое преобразование данных (по основанию десятичного или натурального логарифма). После чего проводят дисперсионный анализ и на основе его результатов строят доверительные интервалы (в логарифмической шкале) для поиска различия между сравниваемыми лекарственными препаратами. Полученные доверительные интервалы подвергаются обратному преобразованию, чтобы построить желаемые доверительные интервалы для отношения средних в исходных (не преобразованных) единицах измерения.

Статистический анализ должен принимать во внимание источники вариабельности, способные повлиять на изучаемую переменную. В такой модели дисперсионного анализа будут использоваться такие факторы, как последовательность применения препаратов, субъект последовательности, период и лекарственный препарат. Для рандомизированной перекрестной схемы, которая используется в данном исследовании, статистическая модель дисперсионного анализа будет включать следующие факторы, вносящие вклад в наблюдаемую вариацию данных:

• различия между лекарственными средствами,

• различия между испытуемыми (межиндивидуальные различия),

В настоящем исследовании допустимо разбиение выборки на несколько когорт, каждая из которых начинает участие в исследовании в разные дни. В связи с этим, в случае такого разбиения статистическая модель будет модифицирована в целях отражения многогруппового характера исследования.

Дисперсионный анализ применяется для проверки гипотез о статистической значимости вклада каждого из указанных факторов в наблюдаемую вариабельность. Полученная с помощью дисперсионного анализа оценка остаточной вариации используется при расчёте 90%-ного доверительного интервала для отношения средних значений соответствующего фармакокинетического параметра.

**Анализ безопасности**

Популяция будет включать всех добровольцев, получивших, по крайней мере, одну дозу исследуемого препарата / препарата сравнения, у которых выполнена, по крайней мере, одна оценка безопасности после скрининговой оценки.

Анализ параметров безопасности будет проводиться в популяции для оценки параметров безопасности.

Для описания категориальных данных (частота НЯ/СНЯ) будут использоваться абсолютные значения и проценты или доли.

Количественные показатели, полученные в ходе исследования, будут представлены описательными статистиками.

**Программное обеспечение для статистического анализа**

Статистический анализ будет проведен под руководством ответственного биостатистика, в соответствии с требованиями ICH, а также другими применимыми требованиями и законами.

Статистическая обработка полученных данных будет производиться с помощью языка статистического программирования R актуальной версии.

## Этапы статистического анализа, сроки подготовки отчетов

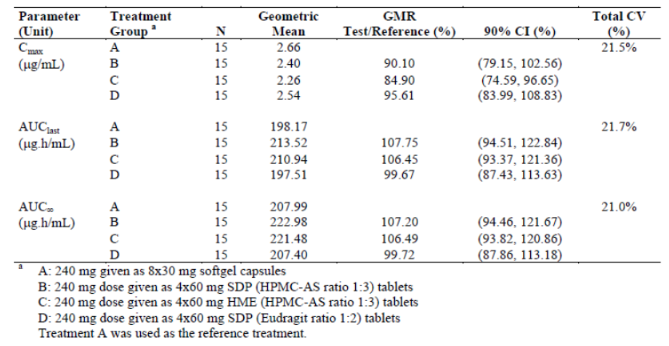
В исследовании не запланированы промежуточные анализы данных. Финальный анализ данных будет проведен по завершении всеми добровольцами процедур исследования, проверки и блокировки базы данных.

## Планируемое количество субъектов, обоснование размера выборки, включая рассуждения или вычисления для обоснования статистической мощности исследования и клинической правомерности, и применяемый уровень значимости

Цель исследования — установить биоэквивалентность препарата DT-APL (АО «Р-Фарм») и препарата Эрлеада (ООО «Джонсон & Джонсон», Россия) Таким образом, по своему дизайну это исследование эквивалентности.

На основании данных, представленных в открытых литературных источниках, межиндивидуальный коэффициент вариации (CVinter) апалутамида составляет до 21,7%[[33]](#footnote-33). Этот показатель был взят для расчета.

Таблица ‑. Влияние лечения на сравнительную биодоступность апалутамида натощак (исследование 1011).



Таким образом, исходный объём выборки в исследовании составляет:

- дизайн исследования: параллельный (2 parallel groups), логарифмированные данные (мультипликативная модель)

*alpha = 0.05, target power = 0.8*

*BE margins = 0.8 ... 1.25*

*True ratio = 0.95, CV = 0.217*

*Sample size (total)*

*n power*

*42 0.810180*

Учитывая невысокий потенциальный риск выбывания добровольцев из исследования, рекомендуется включить в исследование 46 добровольцев, по 23 добровольца в каждую группу. С учетом возможного отсева добровольцев на этапе скрининга в скрининге примут участие не более 85 добровольцев.

До первого приема исследуемого продукта в День 1 предусмотрена возможность замены добровольцев дублерами до требуемого количества, но не более 6 дублеров за исследование. Дублеры и добровольцы из основной выборки госпитализируются совместно во время первой госпитализации. Дублеры продолжают находиться в исследовательском центре до первого приема исследуемого продукта, но не принимают его пока находятся в статусе дублера. В случае выбывания добровольца до первого приема исследуемого продукта он заменяется дублером, который становится полноценным участником основной выборки и осуществляет прием препарата в соответствии с протоколом исследования, его данные подлежат анализу совместно с данными других включенных добровольцев. После приема первой дозы апалутамида замена добровольцев дублерами запрещена. Данные, полученные от дублеров, которые впоследствии не вошли в основную выборку, не подлежат анализу. Таким образом, дублеры не могут проходить процедуры исследования вне основной выборки, что согласуется с рекомендациями ЕАЭС (Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза, 2016).

## Применяемый уровень значимости

Уровень значимости α был выбран равным 5% (0,05), мощность - 0,8 (80%).

## Процедуры учета отсутствующих, не подлежащих анализу и сомнительных данных

**Процедуры учета отсутствующих данных и повышения точности статистического анализа**

Ответы на запросы должны быть предоставлены исследователем не позднее 5 рабочих дней с момента формирования запросов в эИРК. Возможно также формирование отдельных запросов вне системы эИРК. Копии таких запросов с отчетом должны храниться в исследовательском центре, а оригиналы в АО «Р-Фарм».

При получении от исследователей ответов на поставленные вопросы сотрудник, ответственный за ведение базы данных по исследованию, проверяет наличие несоответствий, ошибочно внесенных данных, пропущенных данных. После окончательного завершения сбора и введения данных во всех центрах, осуществляется закрытие базы данных, после чего может начинаться статистическая обработка.

Если выявленные ошибки в данных будет невозможно устранить после завершения участия испытуемых в исследовании, в ходе статистического анализа данных проводится анализ чувствительности результирующих параметров к сомнительным данным. При наличии информация о пропущенных, сомнительных и не подлежащих анализу данных будет представляться в Отчете о клиническом исследовании.

Исключение фармакокинетических данных добровольца из анализа возможно в следующих случаях:

1. Если у субъекта невозможно количественно определить концентрацию действующего вещества после приема референтного препарата или эта концентрация слишком мала (т.е. AUC0-72 составляет менее 5% от геометрического среднего AUC0-72 референтного препарата, рассчитанного без включения данного субъекта): такое исключение допускается только в исключительных случаях и может поставить под сомнение результаты исследования;
2. Если у субъекта ненулевая (>5% Cmax) концентрация аналита в пробе крови до приема исследуемого препарата, данные должны быть исключены из статистического анализа из-за возможного «эффекта переноса».
3. Если отсутствуют данные о концентрации вещества в 3 и более точках забора или в 2 точках подряд в первые 2 часа.
4. Если в отношении субъекта имеется достоверная информация о наличии/воздействии факторов, способных оказать влияние на фармакокинетику действующего вещества в период оценки фармакокинетики (например, возникновение рвоты и/или диареи в период более 2-х Tmax после приема препарата, прием запрещенных препаратов сопутствующей терапии, параллельное участие в другом клиническом исследовании и др.).

Решение об исключении добровольца из исследования должно быть принято до начала анализа образцов. Исключение данных только по причине статистического или фармакокинетического характера не допустимо.

**Работа с выбывшими, исключенными добровольцами и пропущенными данными**

Биологические образцы субъектов, исключенных из статистического анализа, будут проанализированы, а их результаты будут представлены в отчете об исследовании (в соответствующем приложении к телу отчета будут представлены данные о концентрации и фармакокинетических параметрах). Однако, эти данные не будут включены в общий статистический анализ.

**Работа с выбросами**

При анализе фармакокинетических параметров выявление сомнительных данных и данных, не подлежащих анализу, будет выполнено путем визуального анализа диаграмм рассеивания, построения боксплотов. Диаграммы размаха будут построены по методу Тьюки: ширина ящика будет представлять собой межквартильный диапазон (МКД) с медианой в центре, а усы – 1,5\*МКД, все значения, превышающие 1,5\*МКД будут помечены как выбросы и будут проанализированы на предмет достоверности. Сомнительными будут признаны значения выбросов, превышающие 3\*МКД, если они не будут подтверждены результатами реанализа.

## Процедуры сообщения о любых отклонениях от первоначального статистического плана

В исследованиях биоэквивалентности изменений в плане статистического анализа не предусмотрено.

## Отбор субъектов для анализа

**Популяция для анализа параметров безопасности**

Популяция будет включать всех добровольцев, получивших, по крайней мере, одну дозу исследуемого препарата / препарата сравнения, у которых выполнена, по крайней мере, одна оценка безопасности после скрининговой оценки.

**Популяция для оценки концентрации апалутамида**

Популяция будет состоять из добровольцев, от которых получена, по крайней мере, одна проба для ФК анализа с концентрацией апалутамида ≥НПКО при одном измерении. **Популяция для анализа фармакокинетики**

Популяция будет представлена добровольцами, от которых получены данные по концентрации апалутамида, достаточные для надлежащей оценки хотя бы одного ФК параметра.

**Популяция для статистического анализа и оценки биоэквивалентности**

Популяция для статистического анализа будет состоять из всех добровольцев популяции для оценки ФК параметров, за исключением следующих случаев:

1. субъекты, в плазме которых концентрация референтного лекарственного препарата не определяется или определяется лишь в незначительных количествах. Концентрации анализируемого вещества у субъекта признаются очень низкими, если его AUC не превышает 5% от средней геометрической AUC референтного лекарственного препарата (рассчитанной без учета данных субъекта с выбросами). Исключение данных по этой причине допустимо лишь в единичных случаях, и в целом ставит под сомнение достоверность (валидность) проведенного исследования.
2. субъекты с ненулевой исходной концентрацией анализируемого вещества, превышающей 5% от Cmax. Такие данные необходимо исключить из исследования биоэквивалентности.
3. субъекты, у которых отсутствуют данные о концентрации вещества в 3 и более точках забора или в 2 точках забора подряд в течение первых 2 часов.
4. субъекты, в отношении которых имеется достоверная информация о наличии/воздействии факторов, способных оказать влияние на фармакокинетику действующего вещества в период оценки фармакокинетики (например, возникновение рвоты и/или диареи в период более 2-х Tmax после приема препарата, прием запрещенных препаратов сопутствующей терапии, параллельное участие в другом клиническом исследовании и др.).

Результаты анализа биоэквивалентности будут представлены в данной популяции добровольцев.

# ПРЯМОЙ ДОСТУП К ПЕРВИЧНЫМ ДАННЫМ/ДОКУМЕНТАЦИИ

Первичные данные **–** информация, содержащаяся в оригинальных медицинских записях и их заверенных копиях, описывающая результаты клинических наблюдений, обследований и другой деятельности, позволяющая воспроизвести ход клинического исследования и оценить его качество. Первичные данные содержатся в первичной документации (подлинниках или их заверенных копиях), а также в электронном виде.

Исследователь обязан обеспечить прямой доступ к первичным данным/документации для проведения связанных с исследованием мониторинга, аудита, этической экспертизы, а также инспекции со стороны уполномоченных органов.

# КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА И ОБЕСПЕЧЕНИЕ КАЧЕСТВА

## Общая информация по обеспечению качества

Спонсор должен обеспечить надлежащую систему обеспечения и контроля качества для проведения настоящего клинического исследования в соответствии с Протоколом исследования, правилами Надлежащей клинической практики и действующими нормативными требованиями.

Процедуры исследования, указанные в Протоколе, должны строго соблюдаться Исследователем и членами исследовательской команды.

## Гарантии качества

В соответствии с руководством ICH E6 (в текущей редакции) и применимыми другими регуляторными требованиями Российской Федерации и ЕАЭС, Спонсор, третья сторона от его имени, регуляторные органы или Комитеты по этике могут проводить аудиты (инспекции) для гарантии обеспечения качества в любое время на протяжении исследования или после завершения исследования. Исследователь должен предоставить аудиторам непосредственный прямой доступ ко всей имеющей отношение к исследованию документации, включая первичную документацию, а также выделить свое время и время своих сотрудников для работы с аудиторами по обсуждению результатов аудитов и инспекции, а также прочих вопросов.

## Соблюдение Протокола исследователем

Исследователь до начала исследования должен полностью ознакомиться с положениями настоящего Протокола, принять их и проводить исследование в соответствии с настоящим Протоколом, руководством ICH Е6 в текущей редакции, и прочими применимыми регуляторными требованиями стран-участниц.

В ходе исследования не допускаются отступления от требований Протокола без предварительного письменного разрешения со стороны АО «Р-Фарм», Министерства здравоохранения Российской Федерации и Локальных комитетов по этике за исключением случаев, когда это необходимо для предупреждения какой-либо непосредственной опасности для добровольца.

Исследователь должен располагать достаточным временем для правильного выполнения и завершения исследования в оговоренные с АО «Р-Фарм» сроки, а также иметь достаточное количество квалифицированных сотрудников и адекватное оснащение, необходимое для выполнения исследования по настоящему Протоколу.

Каждый из со-исследователей, принимающих участие в исследовании, должен быть ознакомлен с требованиями Протокола и своими обязанностями в ходе исследования. Передача со-исследователям каких-либо из своих функций в настоящем исследовании, оформляется Главным исследователем в письменном виде в соответствующем разделе Файла исследователя.

В каждом исследовательском центре решение о досрочном завершении участия добровольца в исследовании должно быть согласовано с АО «Р-Фарм».

При принятии Исследователем решения об исключении добровольца из исследования он должен проинформировать менеджера клинического исследования Спонсора, направив письмо по электронной почте с указанием причины исключения добровольца. Представитель Спонсора в течение 24 часов, исключая выходные и праздничные дни, с момента поступления письма информирует о согласии на исключение добровольца из исследования. В случае, если требуется немедленное исключение добровольца из исследования вследствие развития серьезных нежелательных явлений, Исследователь информирует АО «Р-Фарм» о СНЯ в течение 24 часов, но не дожидается согласия Спонсора на исключение добровольца. из исследования.

В случае утери связи с добровольцем, а также изменения доз исследуемых препаратов, не предусмотренных Протоколом, Исследователь обязан сообщить Спонсору в течение 24 часов с момента выявления данных нарушений для получения указаний по дальнейшему ведению добровольцев и регистрации причин отклонений от Протокола в Индивидуальной регистрационной карте/первичной документации.

В случае нарушения вышеперечисленных процедур согласования, а также при неоднократных отклонениях от Протокола будет решаться вопрос о временной или окончательной остановке проведения исследования в данном исследовательском центре.

## Отклонения от протокола

Отклонение от Протокола – это любое изменение, несоответствие или отступление от дизайна исследования или процедур Протокола исследования.

Любое отклонение от Протокола в ходе проведения клинического исследования должно быть зарегистрировано и отражено в документации по исследованию.

Все отклонения от протокола фиксируются, обрабатываются и документируются в соответствии с СОП Спонсора.

Несущественное отклонение от протокола – не оказывает значительного влияния на права, безопасность и благополучие добровольца или полноту, точность и надежных данных исследования.

Существенное отклонение от протокола (или нарушение протокола) – это отклонение, которое может затрагивать права, безопасность и благополучие добровольца или полноту, точность и надежных данных исследования.

Примеры существенных отклонений от протокола:

− доброволец соответствовал критериям исключения из исследования, но не был исключен;

− доброволец получил запрещенный препарат сопутствующей терапии;

− доброволец был включен в исследование, хотя не соответствовал критериям отбора;

− проведение процедур исследования без получения подписанной Формы информированного согласия добровольца;

− утеря по небрежности данных или образцов, собранных для исследования и пр.

Обо всех отклонениях необходимо сообщать в локальный этический комитет (ЛЭК), в соответствии с процедурами ЛЭК.

## Ответственность Исследователя за несоблюдение Протокола

Несоблюдение Протокола, СОП и/или соответствующих нормативных требований Исследователем/исследовательского центра, или сотрудниками Спонсора должно вести к безотлагательным действиям Спонсора, направленным на обеспечение их соблюдения.

При обнаружении в ходе мониторинга или аудита серьезных и/или повторяющихся случаев несоблюдения применимых требований со стороны Исследователя/ медицинского учреждения, Спонсор должен прекратить участие нарушившей стороны в исследовании. Если участие исследователя/исследовательского центра прекращено в результате серьезных или повторяющихся случаев несоблюдения применимых требований, Спонсор должен уведомить об этом регуляторные органы.

## Мониторинг исследования

Перед началом исследования на инициирующем визите в центр или на встрече Исследователей сотрудник Спонсора (монитор или менеджер клинического исследования) разберет с Исследователями и сотрудниками центра протокол и ИРК. Во время исследования работающий с центром монитор будет регулярно посещать центр с целью проверки полноты документации добровольцев, точность информации в ИРК, соблюдение протокола и требований Надлежащей Клинической Практики, ход набора добровольцев, обеспечение хранения, выдачи препарата и проведения отчетности по нему в соответствии с требованиями. Необходимо, чтобы в ходе этих визитов были доступны ключевые сотрудники центра для оказания помощи монитору и решения возникающих вопросов.

Процедуры мониторинга в ходе исследования устанавливаются в соответствии со Стандартной операционной процедурой Спонсора.

Мониторинг клинического исследования проводится Спонсором в целях:

* обеспечения защиты прав и здоровья добровольцев;
* проверки точности и достоверности данных, внесенных в ИРК, данным в первичной документации;
* проверки следования Исследователем, членами исследовательской команды процедурам утвержденного Протокола исследования, Поправкам к протоколу в текущей редакции (если применимо), правилам Надлежащей клинической практики и действующим нормативным требованиям.

Мониторинг клинического исследования проводится согласно утвержденному плану. Монитор / менеджер клинического исследования должен обеспечить надлежащее проведение и документальное оформление исследования. В обязанности монитора / менеджера клинического исследования входит выполнение следующих функций:

* Осуществляет проверку наличия необходимой квалификации и достаточных ресурсов у Исследователя, включая лаборатории, оборудование и персонал в ходе всего исследования;
* Осуществляет контроль в отношении исследуемого препарата (условий и сроков хранения, достаточного количества препарата в исследовательском центре, правильности назначения исследуемого препарата, учета препарата);
* Осуществляет проверку соблюдения Исследователем утвержденного Протокола и всех утвержденных Поправок к протоколу (если применимо);
* Осуществляет контроль за своевременным, то есть до начала участия добровольца в исследовании, подписанием Информационного листка добровольца и формы информированного согласия;
* Обеспечивает наличие у Исследователя текущей редакции документов для проведения клинического исследования (Протокол, Поправки к протоколу (если применимо), Брошюры исследователя, Информационного листка добровольца и формы информированного согласия);
* Обеспечивает достаточную информированность Исследователя и членов исследовательской команды об исследовании;
* Осуществляет контроль выполнения Исследователем и членами исследовательской команды связанных с исследованием обязанностей в соответствии с Протоколом и другими применимыми соглашениями/договорами между Спонсором и Исследователем/медицинским учреждением, а также самостоятельность выполнения возложенных на них обязанностей (выявление фактов передачи выполнения функций Исследователя неуполномоченным лицам);
* Осуществляет контроль соблюдения Исследователем критериев отбора в исследование;
* Информирует АО «Р-Фарм» о скорости набора субъектов в исследование;
* Осуществляет контроль правильности и полноты данных в ИРК, первичной документации и других относящихся к исследованию записях путем их сопоставления;
* Информирует Исследователя о любых допущенных в ИРК ошибках, пропусках и неразборчивых записях;
* Осуществляет проверку соблюдения сроков сообщений о нежелательных явлениях, определенных настоящим Протоколом;
* Осуществляет проверку ведения Исследователем основных документов;
* Информирует Исследователя об отклонениях от Протокола, СОП, нормативных требований, а также предпринимает необходимые действия с целью предотвращения повторения подобных отклонений.

По каждому участвующему в исследовании добровольцу Исследователь обязан хранить первичную документацию, содержащую данные о добровольце, и записи, сделанные на визитах (медицинскую документацию больницы или поликлиники), в том числе демографическую и медицинскую информацию, данные лабораторных исследований, электрокардиограмм и всех прочих анализов или обследований. Любая информация в ИРК должна иметь первоисточник в первичной документации добровольца. Кроме того, Исследователю следует хранить оригинал формы информированного согласия (второй экземпляр подписанной формы информированного согласия выдается добровольцу).

Исследователь должен обеспечить доступ монитора ко всей имеющей отношение к добровольцу первичной документации для подтверждения соответствия данных первичной документации данным, внесенным в ИРК. Исследователь должен гарантировать своевременное заполнение ИРК перед визитом монитора или менеджера клинического исследования.

Для подтверждения соответствия проведения исследования требованиям Хельсинкской Декларации, руководством ICH Е6 в текущей редакции, регуляторным требованиям стран-участниц и Протоколу исследования, а также подлинности, точности и полноты данных, монитор / менеджер исследования будет проверять ИРК и прочие относящиеся к исследованию документы, проводя верификацию первичных данных.

По завершении исследования представителю Спонсора (монитору / менеджеру клинического исследования) будет необходимо посетить центр для проведения Визита закрытия исследования. При этом будет проводиться сбор необходимой документации в соответствие требований СОП Спонсора.

## Аудит Спонсором

Аудит Спонсором проводится отдельно и независимо от рутинных функций по мониторингу и контролю качества клинического исследования. Целью аудита является оценка соответствия проводимого исследования протоколу, СОП и нормативным требованиям.

Для проведения аудита Спонсор назначает лиц, независимых от проведения настоящего клинического исследования.

Спонсор обязан удостовериться в том, что аудиторы обладают достаточной квалификацией для проведения аудита надлежащим образом. Квалификация аудитора должна быть подтверждена документально.

Спонсор или уполномоченная организация разрабатывают план аудита и процедуры аудита настоящего исследования, в соответствии с которыми выполняются аудиты.

## Прекращение исследования

Исследование может быть прекращено / приостановлено по решению Спонсора (АО «Р-Фарм»), Исследователя, Локального этического комитета или регулятора, выдавшего разрешение на проведение исследования (Минздрав России), по соображениям безопасности, этики, соблюдения Протокола или по другим причинам.

В случае временного или окончательного приостановления исследования по решению Спонсора, он предпримет меры к тому, чтобы заранее поставить центр в известность. Если исследование временно или окончательно закрыто, АО «Р-Фарм» и Исследователь обязаны своевременно информировать Комитеты по этике и регуляторные органы. В этих случаях в АО «Р-Фарм» должны быть переданы все данные по исследованию и возвращены все неиспользованные исследуемые препараты.

# ЭТИКА

## Этические аспекты исследования

Исследование будет проводиться в полном соответствии с настоящим протоколом, требованиями руководства ICH Е6 в текущей редакции, решением Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 79 «Об утверждении Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза», Приказом Министерства здравоохранения РФ от 1 апреля 2016 г. № 200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики», ГОСТ Р52379-2005 «Надлежащая клиническая практика», этическими принципами Хельсинкской декларации последнего пересмотра и Правилами обязательного страхования жизни и здоровья пациента, участвующего в клинических исследованиях лекарственного препарата, а также с действующим законодательством и регуляторными требованиями Российской Федерации и Евразийского Экономического Союза.

Заключительный вариант Протокола, включая Информацию для добровольца и Информационный листок участника клинического исследования с формой информированного согласия, будут представлены для одобрения в Министерство здравоохранения Российской Федерации и регуляторные органы стран-участниц, а также в Локальные комитеты по этике исследовательских центров до начала исследования.

Все последующие дополнения к Протоколу также должны перед их применением утверждаться в соответствии с установленным порядком.

Процедура информированного согласия добровольцев будет проводиться до начала любых процедур настоящего исследования. Информация для добровольца будет содержать все сведения о настоящем клиническом исследовании, необходимые ему для принятия осмысленного и самостоятельного решения.

В ходе исследования все случаи СНЯ будут в течение 24 часов репортироваться в АО «Р-Фарм», которое как Спонсор, на основании анализа отчетов, может принять решение о приостановке исследования. Этический комитет также будет информирован о СНЯ в порядке согласно стандартным операционным процедурам (СОП) ЛЭКа.

Сведения, идентифицирующие личность добровольцев, являются конфиденциальными и могут быть раскрыты только в случаях, предусмотренных законом и только по решению судебных инстанций.

В соответствии с Федеральным законом РФ № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» и Правилами обязательного страхования жизни и здоровья пациента, участвующего в клинических исследованиях лекарственного препарата, утвержденными Постановлением Правительства РФ от 13 сентября 2010г. № 714, все субъекты исследования будут застрахованы.

## Конфиденциальность участников исследования

Исследователь обязуется сохранять конфиденциальность в отношении личности добровольцев, текста настоящего Протокола, а также всех иных материалов и результатов исследования.

Исследователь должен обеспечить соблюдение анонимности добровольцев. В ИРК и прочих предоставляемых АО «Р-Фарм» документах добровольцы должны идентифицироваться не по своим именам и фамилиям, а по присвоенным скрининговым номерам (в период скрининга), далее по идентификационным номерам.

Исследователь должен вести отдельный журнал идентификационных номеров добровольцев, фамилий, адресов, телефонов и номеров историй болезни (если применимо). Исследователь должен хранить в строгой конфиденциальности данные, не предназначенные для предоставления АО «Р-Фарм».

Все материалы исследования, являющиеся собственностью АО «Р-Фарм», не могут быть переданы третьим лицам, за исключением случаев, предусмотренных законодательством Российской Федерации.

# РАБОТА С ДАННЫМИ И ВЕДЕНИЕ ЗАПИСЕЙ

## Ведение документации в исследовательском центре

Все документы, связанные с исследованием, необходимо архивировать в центре проведения исследования или в центральном архиве учреждения. Необходимо тщательное составление списка всех идентификационных данных об участниках исследования.

Вся документация, указанная в требованиях руководства ICH E6[[34]](#footnote-34) и других применимых регуляторных требованиях Российской Федерации и ЕАЭС, должна храниться у исследователя с соблюдением требований конфиденциальности.

**Первичная документация**

Первичная документация включает оригиналы документов (или заверенные копии), которые имеют отношение к исследованию, лечению, анамнезу и описанию состояния добровольца. Например, к таким документам относятся история болезни и выписки с результатами лабораторных исследований.

Ведение правильных и точных записей хода исследования является обязанностью исследователя. Первичная документация ведется по принятым в Российской Федерации правилам, включая регистрацию первичной документации в соответствующем подразделении исследовательского центра. Записи в первичной документации добровольца делаются во время каждого осмотра добровольца. Необходимые данные переносятся в эИРК в сроки, оговоренные в СОПах /Спонсора/Клинического центра или иных документах.

При заполнении первичной документации от руки все записи должны быть сделаны четким, удобочитаемым почерком.

В случае необходимости внесения исправлений в первичную документацию, неправильную запись зачеркивают одинарной горизонтальной линией, рядом пишется правильная запись, дата исправления, инициалы и подпись лица, внесшего исправления. Использование любых средств, уничтожающих предыдущую запись или делающую ее трудно читаемой, не допускается.

При получении результатов лабораторных анализов и инструментальных исследований, исследователь обязан оценить их, датировать и подписать. Бланки лабораторных анализов и инструментальных исследований при этом считаются первичной документацией.

## Конфиденциальность данных

Информация об участниках исследования будет храниться с соблюдением требований конфиденциальности. При ее обработке будут соблюдаться применимые законы и нормативные акты. Эти нормативные акты требуют проинформировать добровольцев и получить их письменное согласие по поводу следующих вопросов:

* Какую конфиденциальную информацию о состоянии здоровья будут собирать у участников данного исследования?
* Кто будет обладать доступом к этой информации, и на каких основаниях?
* Кто будет использовать или разглашать данную информацию?
* Какими правами на отзыв согласия на применение конфиденциальной информации о состоянии здоровья обладают участники исследования?

В случае отзыва согласия на сбор или использование конфиденциальной информации о состоянии здоровья Исследователь в соответствии с регуляторными нормами сохраняет возможность использовать всю информацию, собранную до отзыва согласия. У добровольцев, отозвавших согласия на сбор или использование конфиденциальной информации о состоянии здоровья, следует предпринять все возможное для получения разрешения на сбор, по крайней мере, информации в рамках наблюдения за безопасностью (т.е. развитие или ухудшение имеющихся нежелательных явлений) в конце периода запланированного участия в исследовании.

С целью предотвращения несанкционированного доступа к конфиденциальной информации об участницах исследования в систему сбора данных для этого исследования встроены элементы безопасности для шифрования всех данных при их передаче в обоих направлениях. Доступ к системе будет контролироваться при помощи последовательности индивидуально присваиваемых идентификационных кодов и паролей пользователей, которые будут предоставлять только уполномоченным сотрудникам, прошедшим обязательное обучение.

## Сбор данных

В настоящем исследовании используются электронные версии ИРК (эИРК). Эти эИРК были разработаны с применением прошедшего полную валидацию безопасного программного обеспечения с использованием сети интернет, соответствующего регуляторным требованиям стран-участниц (а также требованиям Части 11 Главы 21 Кодекса Федеральных Нормативов США). Сотрудникам центра до прохождения обучения не будут предоставлять доступ к системе электронного ввода данных. Автоматическая программа валидации проверяет эИРК на предмет несоответствий, и позволяет сотрудникам центра изменить или верифицировать введенные данные.

Главный Исследователь несет ответственность за полноту и точность всех данных, введенных в эИРК, а также за своевременность ввода и обновления данных.

В обязанности монитора входит проверка эИРК на полноту и точность записей, инструктирование персонала центра о внесении необходимых исправлений или дополнений.

Сотрудники центров будут собирать образцы плазмы крови для оценки фармакокинетики, после чего данные образцы будут отправлены в аналитическую лабораторию для обработки. Результаты анализа ФК-показателей будут отправлены в электронном виде в компанию в АО «Р-Фарм».

## Ведение базы данных и контроль качества

В исследованиях с использованием эИРК сотрудники Спонсора будут анализировать данные, внесенные сотрудниками центра, на предмет точности и полноты. При выявлении несоответствий и отсутствующих значений будут создаваться запросы данных с указанием характера проблемы и требуемого уточнения. Данные запросы будут отправляться в исследовательский центр. Назначенному сотруднику исследовательского центра требуется незамедлительно отвечать на запросы и вносить в данные любые необходимые изменения.

Сопутствующая и предшествующая терапия вносится в базу данных с указанием торгового наименования и МНН, а также другой доступной информации (дозировка, схема применения и т.д.). Далее информация о терапии проверяется и кодируется с использованием Справочного Списка Препаратов Всемирной Организации Здравоохранения, который основан на Анатомическо-Терапевтическо-Химической системе классификации. Анамнез / сопутствующие заболевания и нежелательные явления кодируются с использованием терминологии Медицинского словаря для Регуляторных Целей.

Образцы и/или данные будут обрабатываться централизованно с отправкой результатов в электронном виде Спонсору.

В конце исследования будут определены факты любых отклонений от протокола. После завершения этих действий и подтверждения полноты и точности базы данных, она будет объявлена закрытой, и она будет подготовлена для анализа данных. При необходимости внесения изменений в базу данных после ее закрытия, на основании подписанного соглашения между Биостатистиком и Руководителем Отдела локальных клинических исследований производится открытие базы и внесение изменений, после чего база закрывается.

После закрытия базы данных Исследователь получит на компакт-диске или бумаге данные по добровольцам для архивного хранения в исследовательском центре.

## Архивирование документов

Подписывая данный Протокол, Исследователь дает согласие на соблюдение процедур хранения и архивирования документации исследования. Хранению подлежит первичная документация и локальный файл исследователя, включая идентификационный лист участников и связанную с исследованием переписку. Основные документы клинического исследования должны храниться в исследовательском центре не менее 15 лет после предоставления итоговой версии отчета о клиническом исследовании в регуляторные органы. Первичная медицинская документация субъектов клинического исследования должна храниться в соответствии с локальными требованиями, а именно в течение 25 лет.

В конце этого периода Спонсор проинформирует исследователя(ей) в отношении даты, по истечении которой можно уничтожить эту документацию.

Документация участника исследования будет архивироваться в соответствии с правилами Исследовательского центра.

Исследователь должен информировать Спонсора о месте хранения необходимых документов, и связаться с компанией АО «Р-Фарм» для получения ее одобрения, прежде чем уничтожить какие-либо из них. Исследователь должен принять меры для предупреждения случайного или преждевременного уничтожения этих документов.

Спонсор несет ответственность за архивирование Основного файла клинического исследования.

Если Спонсор прекращает клиническую разработку исследуемого препарата, то Исследователь и регуляторные органы должны быть уведомлены об этом. Спонсор должен в письменной форме информировать Исследователя о необходимости хранения связанных с исследованием записей.

# ФИНАНСИРОВАНИЕ И СТРАХОВАНИЕ

За участие в исследовании добровольцам будет выплачиваться денежное вознаграждение.

Вознаграждение за участие в исследовании составит 40 000 (сорок тысяч) рублей включая налог по ставке, установленной действующим законодательством Российской Федерации.

Выплата вознаграждения осуществляется путем безналичного перечисления денежных средств на банковский счет добровольца в течение 7 (семи) рабочих дней с даты завершения участия в исследовании. Выплата полной суммы вознаграждения осуществляется только при условии завершения участия в данном клиническом исследовании в соответствии с планом (выполнения всех процедур исследования и явкой на все запланированные визиты). Прохождение первоначального обследования не оплачивается. В случае исключения добровольца исследователем в связи с нарушением требований протокола или недостаточной комплаентностью, не связанной с форс-мажорными обстоятельствами, вознаграждение за участие в исследовании добровольцу выплачиваться не будет. В случае выбывания добровольца из исследования по причине возникновения НЯ/по состоянию здоровья частичная выплата в зависимости от количества проведенных визитов.

Также в исследовании предусмотрено наличие не более 6-ти дублеров, которые могут заменить добровольцев из основного набора в случае выбывания последних до первого введения исследуемых продуктов. Вознаграждение дублерам за участие в исследовании, предполагающее прохождение процедур скрининга и Визита 1 до введения исследуемых продуктов, составит 3000 (три тысячи) рублей после удержания НДФЛ. Выплата вознаграждения осуществляется путем безналичного перечисления денежных средств на банковский счет добровольца в течение 7 (семи) рабочих дней с даты завершения участия в исследовании. В случае, если от дублера потребуется заменить добровольца из основного набора, выплата за его участие в исследовании составит 40 000 (сорок тысяч) рублей после удержания НДФЛ, условия проведения полной/частичной выплаты этой суммы аналогичны вышеуказанным для добровольцев из основного набора.

Во время исследования добровольцы будут застрахованы как участники исследования согласно законодательству Российской Федерации. На территории Российской Федерации добровольцы будут застрахованы в российской страховой компании Общество с ограниченной ответственностью «Абсолют Страхование» (ООО «Абсолют Страхование»), юридический адрес: Россия, 115280, г. Москва, ул. Ленинская Слобода, д. 26, телефон: +7 (495) 025-77-77; e-mail: [info@absolutins.ru](mailto:info@absolutins.ru).

Врач-исследователь должен ознакомить добровольца с условиями Договора обязательного страхования (включая обязательства, которые должны соблюдаться добровольцами). Врач-исследователь обязан выдать добровольцу полис обязательного страхования жизни и здоровья добровольца, участвующего в клинических исследованиях лекарственного препарата. При необходимости внесения в полис обязательного страхования изменений, доброволец должен вернуть выданный ранее полис обязательного страхования, который будет заменен на новый полис обязательного страхования не позднее 2 рабочих дней.

Страховой полис покрывает требования Пациентов к Страхователю исключительно по возмещению причиненного им вреда жизни и здоровью во время участия в клинических испытаниях, вследствие недостатков испытуемых лекарственных средств или недостаточной информации о них, непреднамеренной ошибки, упущения. Покрываются только требования, впервые заявленные Страхователю в течение периода страхования, в отношении событий, произошедших на территории страхования после Ретроактивной даты и в связи с осуществлением Застрахованной деятельности.

Если здоровью добровольцу будет нанесен ущерб вследствие применения исследуемого препарата или медицинской процедуры, предусмотренной Протоколом исследования, ему будет оказана бесплатная квалифицированная медицинская помощь в необходимом объеме. Страховая компания осуществит предусмотренные выплаты только при условии соблюдения добровольцем всех предписаний врача.

Размер страховой суммы, которую Страховщик обязуется выплатить по Договору обязательного страхования (страховой выплаты), составляет:

а) в случае смерти застрахованного лица, связанной с исследуемым препаратом, - 2 млн. рублей. Страховая выплата в указанном размере распределяется между выгодоприобретателями пропорционально их количеству в равных долях;

б) при ухудшении здоровья застрахованного лица, связанным с исследуемым препаратом и повлекшем за собой:

установление инвалидности I группы - 1,5 млн. рублей;

установление инвалидности II группы – 1 млн. рублей;

установление инвалидности III группы – 500 тыс. рублей;

в) при ухудшении здоровья застрахованного лица, связанном с исследуемым препаратом и не повлекшем за собой установление инвалидности, - не более чем 300 тыс. рублей.

# ПУБЛИКАЦИИ

После окончания исследования и статистической обработки его данные будут опубликованы. Исследователь не должен публиковать результаты данного исследования, в том числе полученные в его исследовательском центре, без согласия АО «Р-Фарм». Публикация результатов, полученных в отдельном исследовательском центре, не должна проводиться до публикации общих результатов исследования.

# НОРМАТИВНЫЕ ДОКУМЕНТЫ

Основная законодательная база, в соответствии с которой будет проводиться клиническое исследование:

* 1. Конституция Российской Федерации(принята всенародным голосованием 12.12.1993 с изменениями, одобренными в ходе общероссийского голосования 01.07.2020).
  2. Федеральный закон № 61-ФЗ от 12.04.2010 г. «Об обращении лекарственных средств»
  3. Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика» (утв. Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 27 сентября 2005 г. № 232-ст).
  4. Постановление Правительства РФ от 13.09.2010 № 714 (с изменениями на 15.10.2014) «Об утверждении типовых правил обязательного страхования жизни и здоровья пациента, участвующего в клинических исследованиях лекарственного препарата»
  5. Приказ Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения от 15 февраля 2017 г. № 1071 "Об утверждении порядка осуществления фармаконадзора"
  6. Приказ Минздрава РФ от 1 апреля 2016 г. № 200н "Об утверждении правил надлежащей клинической практики"
  7. Приложение 13 к Приказу Минпромторга России от 14.06.2013 № 916 (ред. от 18.12.2015) Об утверждении правил надлежащей производственной практики - лекарственные препараты для клинических исследований
  8. Приказ Минздравсоцразвития России от 23 августа 2010 г. № 703н г. "Об утверждении формы сообщения о завершении, приостановлении или прекращении клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения"
  9. Приказ Минздравсоцразвития России № 775н от 31 августа 2010 г. "Об утверждении порядка рассмотрения сообщения о необходимости внесения изменений в протокол клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения"
  10. Приказ Минздрава России от 19 января 2018 г. N 20н «Об утверждении административного регламента министерства здравоохранения российской федерации по предоставлению государственной услуги по выдаче разрешения на проведение клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения»
  11. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 79 "Об утверждении Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза"
  12. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 85 "Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза"
  13. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 87 "Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза"
  14. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 г. №77 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза», Приложение 13.
  15. «Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации” от 21.11.2011 № 323-ФЗ».

Дополнительно будут использоваться следующие документы:

* 1. Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследования» 1964 года (в действующей редакции),
  2. Руководство ICH E6 “Good Clinical Practice” (в текущей редакции).
  3. ICH E2А “Clinical safety data management: definitions and standards for expedited reporting”.
  4. CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr \*\* GUIDELINE ON THE INVESTIGATION OF BIOEQUIVALENCE. London, 20 January 2010/

# ПРИЛОЖЕНИЯ

Нет.

1. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 №85  
   "Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза" [↑](#footnote-ref-1)
2. Yu, A., Ackaert, O. Bioequivalence clinical trial simulation: a case study of apalutamide administered in applesauce versus whole tablets. *AAPS Open* **9**, 15 (2023). https://doi.org/10.1186/s41120-023-00082-9 [↑](#footnote-ref-2)
3. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 №85  
   "Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза" [↑](#footnote-ref-3)
4. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 №85  
   "Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза" [↑](#footnote-ref-4)
5. Yu A, Erba M, Hazra A. Pharmacokinetics and Use-Testing of Apalutamide Prepared in Aqueous Food Vehicles for Alternative Administration. Clin Pharmacol Drug Dev. 2021 Nov;10(11):1375-1384. doi: 10.1002/cpdd.1001. Epub 2021 Jul 17. PMID: 34273257; PMCID: PMC8596416. [↑](#footnote-ref-5)
6. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 85  
   "Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза" [↑](#footnote-ref-6)
7. Миронов А.Н., Кукес В.Г., Петров В.И., Кузнецов А.Л., Горячев Д.В., Ниязов Р.Р., Прокофьев А.Б., Недогода С.В., Фролов М.Ю., Шнайдер А. Изучение биоэквивалентности воспроизведенных лекарственных средств. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Том I. – М.: Гриф и К, 2013. – 174-216 [↑](#footnote-ref-7)
8. Государственное санитарно-эпидемиологическое нормирование Российской Федерации. 3.1.Профилактика инфекционных болезней. Эпидемиология и профилактика COVID-19. Методические рекомендации МР 3.1. 0170-20. https://www.rospotrebnadzor.ru/region/korono\_virus/files/spec/MR%203.1.0170-20.pdf [↑](#footnote-ref-8)
9. Государственное санитарно-эпидемиологическое нормирование Российской Федерации. 3.1.Профилактика инфекционных болезней. Особенности проведения противоэпидемических мероприятий в условиях эпидемического процесса, вызванным новым геновариантом коронавируса «омикрон». Методические рекомендации МР 3.1. 0276-22. https://www.rospotrebnadzor.ru/files/news2/2022/03/%D0%9C%D0%A0%20%D0%BF%D0%BE%20%D1%81%D0%BC%D1%8F%D0%B3%D1%87%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D1%8E%20%D0%BC%D0%B5%D1%80.pdf [↑](#footnote-ref-9)
10. «МР 3.1.0229-21. 3.1. Профилактика инфекционных болезней. Рекомендации по организации противоэпидемических мероприятий в медицинских организациях, осуществляющих оказание медицинской помощи пациентам с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) (подозрением на заболевание) в стационарных условиях. Методические рекомендации» (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 18.01.2021) (ред. от 09.07.2021) (вместе с «Рекомендациями по использованию средств индивидуальной защиты работниками медицинских организаций при оказании различных видов медицинской помощи пациентам с COVID-19 (подозрением)», «Рекомендациями по отбору и транспортированию образцов для лабораторного исследования в целях этиологической диагностики COVID-19». http://www.consultant.ru/document/cons\_doc\_LAW\_374488/ [↑](#footnote-ref-10)
11. Временные методические рекомендаций Минздрава России по профилактике, диагностике и лечению коронавирусной инфекции (COVID-19) https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/064/610/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0\_COVID-19\_V18.pdf [↑](#footnote-ref-11)
12. CHMP Assessment report. Erleada. 15 November 2018. EMA/879617/2018/ https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/erleada-epar-public-assessment-report\_en.pdf [↑](#footnote-ref-12)
13. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 №85  
    "Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза" [↑](#footnote-ref-13)
14. FDA. Clinical Pharmacology Review. Erleada (apalutamide). February 13, 2018. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\_docs/nda/2018/210951orig1s000multidiscipliner.pdf [↑](#footnote-ref-14)
15. FDA. Draft guidance on apalutamide. May, 2019. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\_docs/psg/Apalutamide%20Oral%20Tablets%20NDA%20210951%20PSG%20Page%20RC%20May%202019.pdf [↑](#footnote-ref-15)
16. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 85  
    "Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза" [↑](#footnote-ref-16)
17. 16 Миронов А.Н., Кукес В.Г., Петров В.И., Кузнецов А.Л., Горячев Д.В., Ниязов Р.Р., Прокофьев А.Б., Недогода С.В., Фролов М.Ю., Шнайдер А. Изучение биоэквивалентности воспроизведенных лекарственных средств. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Том I. – М.: Гриф и К, 2013. – 174-216. [↑](#footnote-ref-17)
18. FDA. Draft guidance on apalutamide. May, 2019. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\_docs/psg/Apalutamide%20Oral%20Tablets%20NDA%20210951%20PSG%20Page%20RC%20May%202019.pdf [↑](#footnote-ref-18)
19. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 85  
    «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза» [↑](#footnote-ref-19)
20. Миронов А.Н., Кукес В.Г., Петров В.И., Кузнецов А.Л., Горячев Д.В., Ниязов Р.Р., Прокофьев А.Б., Недогода С.В., Фролов М.Ю., Шнайдер А. Изучение биоэквивалентности воспроизведенных лекарственных средств. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Том I. – М.: Гриф и К, 2013. – 174-216. [↑](#footnote-ref-20)
21. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 N 85  
    "Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза" [↑](#footnote-ref-21)
22. Миронов А.Н., Кукес В.Г., Петров В.И., Кузнецов А.Л., Горячев Д.В., Ниязов Р.Р., Прокофьев А.Б., Недогода С.В., Фролов М.Ю., Шнайдер А. Изучение биоэквивалентности воспроизведенных лекарственных средств. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Том I. – М.: Гриф и К, 2013. – 174-216. [↑](#footnote-ref-22)
23. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 №85  
    "Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза" [↑](#footnote-ref-23)
24. Yu, A., Ackaert, O. Bioequivalence clinical trial simulation: a case study of apalutamide administered in applesauce versus whole tablets. *AAPS Open* **9**, 15 (2023). https://doi.org/10.1186/s41120-023-00082-9 [↑](#footnote-ref-24)
25. Yu, A., Ackaert, O. Bioequivalence clinical trial simulation: a case study of apalutamide administered in applesauce versus whole tablets. *AAPS Open* **9**, 15 (2023). https://doi.org/10.1186/s41120-023-00082-9 [↑](#footnote-ref-25)
26. Государственное санитарно-эпидемиологическое нормирование Российской Федерации. 3.1.Профилактика инфекционных болезней. Эпидемиология и профилактика COVID-19. Методические рекомендации МР 3.1. 0170-20. https://www.rospotrebnadzor.ru/region/korono\_virus/files/spec/MR%203.1.0170-20.pdf [↑](#footnote-ref-26)
27. Государственное санитарно-эпидемиологическое нормирование Российской Федерации. 3.1.Профилактика инфекционных болезней. Особенности проведения противоэпидемических мероприятий в условиях эпидемического процесса, вызванным новым геновариантом коронавируса «омикрон». Методические рекомендации МР 3.1. 0276-22. https://www.rospotrebnadzor.ru/files/news2/2022/03/%D0%9C%D0%A0%20%D0%BF%D0%BE%20%D1%81%D0%BC%D1%8F%D0%B3%D1%87%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D1%8E%20%D0%BC%D0%B5%D1%80.pdf [↑](#footnote-ref-27)
28. «МР 3.1.0229-21. 3.1. Профилактика инфекционных болезней. Рекомендации по организации противоэпидемических мероприятий в медицинских организациях, осуществляющих оказание медицинской помощи пациентам с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) (подозрением на заболевание) в стационарных условиях. Методические рекомендации» (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 18.01.2021) (ред. от 09.07.2021) (вместе с «Рекомендациями по использованию средств индивидуальной защиты работниками медицинских организаций при оказании различных видов медицинской помощи пациентам с COVID-19 (подозрением)», «Рекомендациями по отбору и транспортированию образцов для лабораторного исследования в целях этиологической диагностики COVID-19». http://www.consultant.ru/document/cons\_doc\_LAW\_374488/ [↑](#footnote-ref-28)
29. Временные методические рекомендаций Минздрава России по профилактике, диагностике и лечению коронавирусной инфекции (COVID-19) https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/064/610/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0\_COVID-19\_V18.pdf [↑](#footnote-ref-29)
30. Yu A, Erba M, Hazra A. Pharmacokinetics and Use-Testing of Apalutamide Prepared in Aqueous Food Vehicles for Alternative Administration. Clin Pharmacol Drug Dev. 2021 Nov;10(11):1375-1384. doi: 10.1002/cpdd.1001. Epub 2021 Jul 17. PMID: 34273257; PMCID: PMC8596416. [↑](#footnote-ref-30)
31. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 85  
    "Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза" [↑](#footnote-ref-31)
32. Миронов А.Н., Кукес В.Г., Петров В.И., Кузнецов А.Л., Горячев Д.В., Ниязов Р.Р., Прокофьев А.Б., Недогода С.В., Фролов М.Ю., Шнайдер А. Изучение биоэквивалентности воспроизведенных лекарственных средств. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Том I. – М.: Гриф и К, 2013. – 174-216. [↑](#footnote-ref-32)
33. CHMP Assessment report. Erleada. 15 November 2018. EMA/879617/2018/ https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/erleada-epar-public-assessment-report\_en.pdf [↑](#footnote-ref-33)
34. Integrated Addendum to ICH E6(R1): Guideline for Good Clinical Practice E6(R2). 9 November 2016. https://database.ich.org/sites/default/files/E6\_R2\_Addendum.pdf [↑](#footnote-ref-34)