

Promotional Electronic Certificate

Owner: Alexey Kiryukhin

Number: XTD_2020_0049_RU

Name: Xtandi_OU#32019_Alexeev_NI

I have (as a nominated and, where appropriate, registered company signatory) examined this material in final form and believe it to comply with applicable Astellas company policies, procedures, the relevant regulations and Codes of Practice and that it is not inconsistent with the marketing authorisation and the Summary of Product Characteristics. Information provided about products is evidence-based, fair and truthful.

Signatory Approvals	
Marketing Approval Outcome	Elena Nikitina Marketing 30-Sep-2020 09:04:54 GMT+0000
Medical Affairs Approval Outcome	Nikolay Garin Medical 01-Oct-2020 12:00:19 GMT+0000

ISSN 1726-9776 (Print)
ISSN 1996-1812 (Online)

ТОМ 15

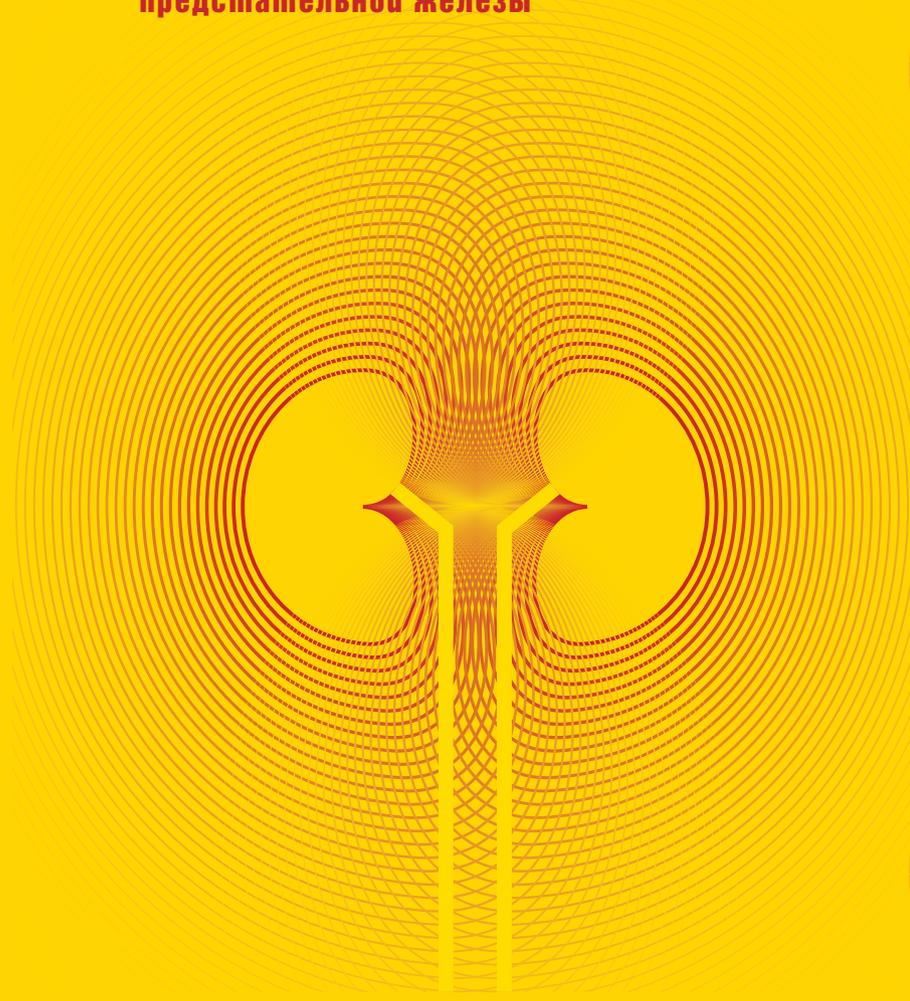
№

3

ОНКОУРОЛОГИЯ

2019

**Новые возможности комбинированной
антиандрогенной терапии больных
метастатическим
гормоночувствительным раком
предстательной железы**



ОНКОУРОЛОГИЯ

Новые возможности комбинированной антиандрогенной терапии больных метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы

Б.Я. Алексеев

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России;
Россия, 249031 Обнинск, ул. Королева, 4

Контакты: Борис Яковлевич Алексеев byalekseev@mail.ru

В настоящее время препарат энзалутамид является стандартом лекарственной терапии при метастатическом и неметастатическом кастрационно-резистентном раке предстательной железы. При этом до недавнего времени отсутствовали данные по эффективности и безопасности энзалутамида при метастатическом гормоночувствительном раке предстательной железы. Результаты 2 крупных рандомизированных исследований ARCHES и ENZAMET продемонстрировали, что раннее назначение энзалутамида в комбинации со стандартной андрогендепривационной терапией позволяет значительно увеличить выживаемость больных метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы. В представленном обзоре освещены данные этих исследований и целесообразность назначения энзалутамида в комбинации с андрогендепривационной терапией в качестве 1-й линии терапии метастатического гормоночувствительного рака предстательной железы.

Ключевые слова: метастатический гормоночувствительный рак предстательной железы, гормональная терапия, энзалутамид

Для цитирования: Алексеев Б.Я. Новые возможности комбинированной антиандрогенной терапии больных метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы. Онкоурология 2019;15(3):89–101.

DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-3-89-101

New possibilities of combined antiandrogen therapy in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer

B. Ya. Alekseev

National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk 249031, Russia

Currently, enzalutamide is the standard of pharmaceutical therapy of metastatic and non-metastatic castration-resistant prostate cancer. However, until recently there was no data on effectiveness and safety of enzalutamide in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. Results of 2 large randomized clinical trials ARCHES and ENZAMET showed that early prescription of enzalutamide in combination with standard androgen deprivation therapy allows to significantly increase survival of patient with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. The review describes data of these trials and advisability of prescribing enzalutamide in combination with androgen deprivation therapy as 1st line therapy of metastatic hormone-sensitive prostate cancer.

Key words: metastatic hormone-sensitive prostate cancer, hormone therapy, enzalutamide

For citation: Alekseev B. Ya. New possibilities of combined antiandrogen therapy in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2019;15(3):89–101.

В течение последнего десятилетия возможности терапии больных метастатическим раком предстательной железы (мРПЖ) значительно расширились, а онкологические результаты лечения существенно улучшились. Впервые увеличение выживаемости было показано в когорте больных кастрационно-резистентным мРПЖ (мКРРПЖ) при применении химиотерапии доцетакселом [1]. Результаты последующих исследований показали высокую онкологическую эффективность, которая также транслировалась в увеличение общей выживаемости (ОВ) пациентов

с мКРРПЖ, препаратов с антиандрогенным механизмом действия – абиратерона и энзалутамида, причем как в 1-й линии терапии, так и после использования доцетаксела [2–5]. В стандарты терапии больных на стадии развития кастрационной резистентности вошли также препараты кабазитаксел (после доцетаксела) и радия хлорид (Ra-223) (при наличии только костных метастазов) [6, 7].

В то же время стандартом терапии больных с первично выявленным мРПЖ или больных, у которых метастазы развились после лечения локализованного

или местно-распространенного процесса, несколько десятилетий являлась андрогендепривационная терапия (АДТ) в варианте хирургической или медикаментозной кастрации (кастрационная терапия). Для обозначения процесса у больных мРПЖ, которые не получали АДТ (за исключением неoadъювантной или адъювантной гормонотерапии в составе комбинированного лечения), обычно используют термин «гормоночувствительный» мРПЖ (мГЧРПЖ). Несмотря на то что АДТ у больных мГЧРПЖ может приводить к купированию симптомов заболевания, регрессии опухолевых очагов, снижению уровня простатического специфического антигена (ПСА), в крупных исследованиях не было получено данных о достоверном увеличении выживаемости пациентов при проведении немедленной кастрационной терапии. Попытки улучшить результаты лечения путем добавления к АДТ стероидных и нестероидных антиандрогенов 1-го поколения (флутамид, нилутамид, ципротерон) не привели к успеху: рандомизированные исследования со схожим дизайном демонстрировали различные результаты в отношении выживаемости больных, а метаанализ 27 протоколов показал, что комбинированная или максимальная андрогенная блокада приводит к увеличению 5-летней выживаемости всего на 1,8 %, но при этом значительно увеличивает частоту побочных реакций [8].

Первым вариантом комбинированного подхода к лечению больных мГЧРПЖ, который показал достоверное и значительное увеличение выживаемости, явилась комбинация АДТ и 6 курсов химиотерапии доцетакселом. В исследовании CHAARTED добавление доцетаксела к стандартной кастрационной терапии привело к увеличению медианы ОВ на 16,8 мес (отношение рисков (ОР) 0,63; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,50–0,79; $p < 0,001$) в группе больных с высокой метастатической нагрузкой [9]. Результаты исследования STAMPEDE показали преимущество комбинации АДТ и доцетаксела в отношении ОВ пациентов как с мГЧРПЖ, так и с неметастатическим раком предстательной железы (РПЖ) группы высокого риска прогрессирования [10]. В то же время комбинированная химиогормональная терапия приводила к увеличению частоты нежелательных явлений (НЯ), прежде всего гематологических: частота развития фебрильной нейтропении составила 6 и 15 % в исследованиях CHAARTED и STAMPEDE соответственно.

В исследовании LATITUDE изучали эффективность комбинации АДТ с абиратероном – препаратом, ингибирующим синтез андрогенов во всех органах и тканях организма больного, включая клетки опухоли [11]. В протокол включали больных с первично выявленным мГЧРПЖ и наличием 2 из 3 неблагоприятных факторов прогноза: наличие 3 и более костных метастазов, сумма баллов по шкале Глисона ≥ 8 , наличие

висцеральных метастазов. В группе сравнения пациенты получали стандартную кастрационную терапию. Комбинация АДТ с абиратероном привела к значительному улучшению онкологических результатов лечения: медиана ОВ составила 53,3 мес в группе комбинированного лечения и 36,5 мес в группе АДТ как монотерапии (ОР 0,66; 95 % ДИ 0,56–0,77; $p < 0,0001$), выживаемость без биохимического и радиологического прогрессирования также была достоверно выше в группе больных, получавших абиратерон. В то же время частота НЯ III–IV степеней тяжести была выше в группе больных, получавших комбинированную терапию (26,8 %), чем в группе АДТ (19,9 %), в основном за счет проявлений гиперминералокортицизма (артериальная гипертензия, гипокалиемия, задержка жидкости). Увеличение выживаемости при добавлении абиратерона к АДТ у больных как мГЧРПЖ, так и РПЖ с лимфогенными метастазами и местно-распространенным РПЖ высокого риска прогрессирования, было подтверждено в исследовании STAMPEDE [12]. После публикации результатов данных исследований применение абиратерона, как и доцетаксела, в комбинации с АДТ рекомендовано как стандартный вариант лечения мГЧРПЖ.

Еще одним препаратом с гормональным механизмом действия, показавшим высокую эффективность в лечении кастрационно-резистентного РПЖ, является энзалутамид. В исследовании PREVAIL энзалутамид показал достоверное увеличение ОВ и безпрогрессивной выживаемости по сравнению с плацебо у больных мКРПЖ с отсутствием симптомов или с минимальной симптоматикой, не получавших химиотерапии [3]. В протоколе AFFIRM назначение энзалутамида во 2-й линии терапии мКРПЖ после доцетаксела также было ассоциировано с достоверным увеличением медианы ОВ и безпрогрессивной выживаемости [4]. Кроме этого, в исследовании PROSPER препарат существенно увеличил медиану времени до развития метастатического процесса у пациентов с неметастатическим кастрационно-резистентным РПЖ [13]. Таким образом, энзалутамид является одним из препаратов выбора для 1-й и 2-й линий терапии мКРПЖ и для лечения больных неметастатическим кастрационно-резистентным РПЖ. Препарат имеет определенное преимущество перед другими вариантами терапии, связанное с его более низкой токсичностью и лучшей переносимостью. Энзалутамид не обладает гематологической токсичностью, как доцетаксел и кабазитаксел, не вызывает явления гиперминералокортицизма, как абиратерон, и не требует назначения преднизолона.

Высокая эффективность и хорошая переносимость энзалутамида явились предпосылками его применения для лечения больных мГЧРПЖ. В 2019 г. получены первые результаты 2 крупных многоцентровых рандомизированных исследований, в которых изучали

Таблица 1. Исходные демографические характеристики

Table 1. Baseline demographic characteristics

Характеристика Characteristic	Энзалутамид + АДТ (n = 574) Enzalutamide + ADT (n = 574)	Плацебо + АДТ (n = 576) Placebo + ADT (n = 576)
Медиана возраста (диапазон), лет Median age (range), years	70 (46–92)	70 (42–92)
Возрастная категория, n (%): Age category, n (%):		
<65 лет <65 y. o	148 (25,8)	152 (26,4)
65–74 года 65–74 y. o	256 (44,6)	255 (44,3)
≥75 лет ≥75 y. o	170 (29,6)	169 (29,3)
Географический регион, n (%): Geographic region, n (%):		
Европа Europe	341 (59,4)	344 (59,7)
Азиатско-Тихоокеанский регион Asian-Pacific area	104 (18,1)	113 (19,6)
Северная Америка North America	86 (15,0)	77 (13,4)
Южная Америка South America	32 (5,6)	30 (5,2)
Другой Other	11 (1,9)	12 (2,1)
Общее состояние онкологического больного по шкале ECOG в 1-й день, n (%): The performance status of the cancer patient on the ECOG scale on day 1, n (%):		
0	448 (78,0)	443 (76,9)
1	125 (21,8)	133 (23,1)
Сумма баллов по шкале Глисона при постановке диагноза, n (%): Total of Gleason score at diagnosis, n (%):		
<8	171 (29,8)	187 (32,5)
≥8	386 (67,2)	373 (64,8)
Подтвержденные метастазы при скрининге, n (%): Confirmed metastases during screening, n (%):		
да yes	536 (93,4)	531 (92,2)
нет no	34 (5,9)	45 (7,8)
неизвестно unknown	4 (0,7)	0
Локализация подтвержденных метастазов при скрининге, n (%): Localization confirmed metastases at screening, n (%):		
только кости bones only	268 (46,7)	245 (42,5)
только мягкие ткани soft tissue only	51 (8,9)	45 (7,8)
кости и мягкие ткани bones and soft tissue	217 (37,8)	241 (41,8)
Отдаленные метастазы при первоначальном диагнозе, n (%): Distant metastases at initial diagnosis, n (%):		
M1	402 (70,0)	365 (63,4)
M0	83 (14,5)	86 (14,9)
MX/неизвестно MX/unknown	88 (15,3)	125 (21,7)

Характеристика Characteristic	Энзалутамид + АДТ (n = 574) Enzalutamide + ADT (n = 574)	Плацебо + АДТ (n = 576) Placebo + ADT (n = 576)
Степень распространенности заболевания, n (%): Disease volume, n (%):		
высокая high	354 (61,7)	373 (64,8)
низкая low	220 (38,3)	203 (35,2)
Предшествующее радикальное лечение, n (%): Previous radical treatment, n (%):		
радикальная простатэктомия radical prostatectomy	72 (12,5)	89 (15,5)
лучевая терапия radiation therapy	73 (12,7)	72 (12,5)
Количество циклов предшествующей терапии доцетакселом, n (%): Number of cycles of previous therapy with docetaxel, n (%):		
0	471 (82,1)	474 (82,3)
1–5	14 (2,4)	11 (1,9)
6	89 (15,5)	91 (15,8)
Предшествующее применение АДТ, n (%): Previous administration of ADT, n (%):		
не было absence	39 (6,8)	61 (10,6)
≤3 мес ≤3 month	414 (72,1)	394 (68,4)
>3 мес >3 month	121 (21,1)	120 (20,8)
неизвестно unknown	0	1 (0,2)
Медиана продолжительности предшествующей АДТ (диапазон), мес The median duration of prior ADT (range), month	1,6 (0,03–55,3)	1,6 (0,03–198,8)
Предшествующее применение антиандрогенов, n (%) Prior administration of antiandrogen, n (%)	205 (35,8)	229 (39,9)
Медиана уровня ПСА (диапазон), нг/мл Median PSA level (range), ng/ml	5,4 (0–4823,5)	5,1 (0–19000,0)
Оценка синдромов со стороны мочевыводящих путей по модифицированному опроснику QLQ-PR25, среднее число баллов (СО) Assessment of syndromes from the urinary tract using the modified questionnaire QLQ-PR25, the average number of points (SD)	35,2 (25,3)	35,8 (25,4)
Оценка по FACT-P, среднее число баллов (СО) Score by FACT-P, average number of points (SD)	113,9 (19,8)	112,7 (19,0)
Пункт 3 опросника BPI-SF (наихудшая боль), среднее число баллов (СО) Point 3 of the questionnaire BPI-SF (the most severe pain), average score (SD)	1,8 (2,4)	1,8 (2,3)
Оценка тяжести боли по опроснику BPI-SF, среднее число баллов (СО) Assessment of pain severity according to the BPI-SF questionnaire, average number of points (SD)	1,4 (1,8)	1,4 (1,7)

Примечание. Здесь и в табл. 2–4: АДТ – андрогендепривационная терапия; ECOG – Восточная объединенная онкологическая группа; ПСА – простатический специфический антиген; QLQ-PR25 – опросник по качеству жизни при заболеваниях предстательной железы; СО – стандартное отклонение; FACT-P – функциональная оценка противоопухолевой терапии – предстательная железа; BPI-SF – краткий опросник оценки выраженности болевого синдрома.

Note. Here and in tables 2–4: ADT – androgen-deprivation therapy; ECOG – Eastern United cancer group; PSA – prostatic specific antigen; QLQ-PR25 – questionnaire on quality of life in prostate diseases; SD – standard deviation; FACT-P – functional assessment of antitumor therapy – prostate; BPI-SF – brief questionnaire to assess the severity of pain syndrome.

эффективность и токсичность комбинации энзалутамида и АДТ у больных мГЧРПЖ, не получавших ранее гормонального лечения, в сравнении с АДТ.

В исследование ARCHES включили 1150 больных мГЧРПЖ вне зависимости от факторов прогноза течения заболевания [14]. Больных рандомизировали в соотношении 1:1 в группы АДТ + энзалутамид и АДТ + плацебо. Хотя бы 1 дозу исследуемого препарата получили 1146 больных. Демографические характеристики больных представлены в табл. 1. К моменту начала исследования применение доцетаксела в комбинации с АДТ уже являлось стандартом лечения больных мГЧРПЖ, в связи с чем в исследование можно было включать больных, которые уже получили химиотерапию. Больных стратифицировали по наличию или отсутствию в анамнезе химиотерапии доцетакселом (не было, 1–5 циклов и 6 циклов) и по степени распространенности метастатического процесса (высокая и низкая распространенность). Высокая распространенность оценивалась по критериям CHAARTED: 4 и более костных метастаза, один из которых находится вне осевого скелета (позвоночник и кости таза), или наличие висцеральных метастазов. Из рандомизированных больных высокая распространенность метастатического процесса отмечена у 61,7 % в группе энзалутамида и у 64,8 % в группе плацебо. Доцетаксел до включения в протокол получили 17,9 и 17,7 % больных в группах энзалутамида и плацебо соответственно. Энзалутамид назначали в стандартной дозе: 160 мг перорально ежедневно. Лечение энзалутамидом и плацебо проводили непрерывно до развития радиологического прогрессирования или непереносимой токсичности.

Первичной конечной точкой являлась выживаемость без прогрессирования по данным радиологического обследования (рВБП), определенная как время с момента рандомизации до первых объективных данных радиологического прогрессирования заболевания или смерти (определена как смерть по любой причине в течение 24 нед после прекращения применения исследуемого препарата), в зависимости от того, какое событие наступит раньше. Основными вторичными конечными точками были время до ПСА-прогрессии, время до инициации новой противоопухолевой терапии (включая цитотоксическую и гормональную), частота встречаемости не поддающегося обнаружению уровня ПСА, частота развития объективного ответа, время до усугубления симптомов со стороны мочевыводящих путей и ОВ. Другие вторичные конечные точки включали время до первого осложнения со стороны костной системы с клиническими проявлениями, время до развития кастрационной резистентности, время до ухудшения качества жизни и время до прогрессирования боли.

На момент первичного анализа данных исследования ARCHES медиана времени наблюдения за больными составила 14,4 мес. К этому моменту 377 (32,8 %) пациентов досрочно прекратили лечение, из них 135 (23,5 %) в группе энзалутамида и 242 (42,0 %) в группе плацебо. Основной причиной досрочного прекращения лечения было прогрессирование заболевания (65 (11,3 %) больных в группе энзалутамида, 171 (29,7 %) больной в группе плацебо). Прогрессирование заболевания по данным радиологического обследования или смерть зарегистрированы у 91 (15,9 %) больного в группе энзалутамида и у 201

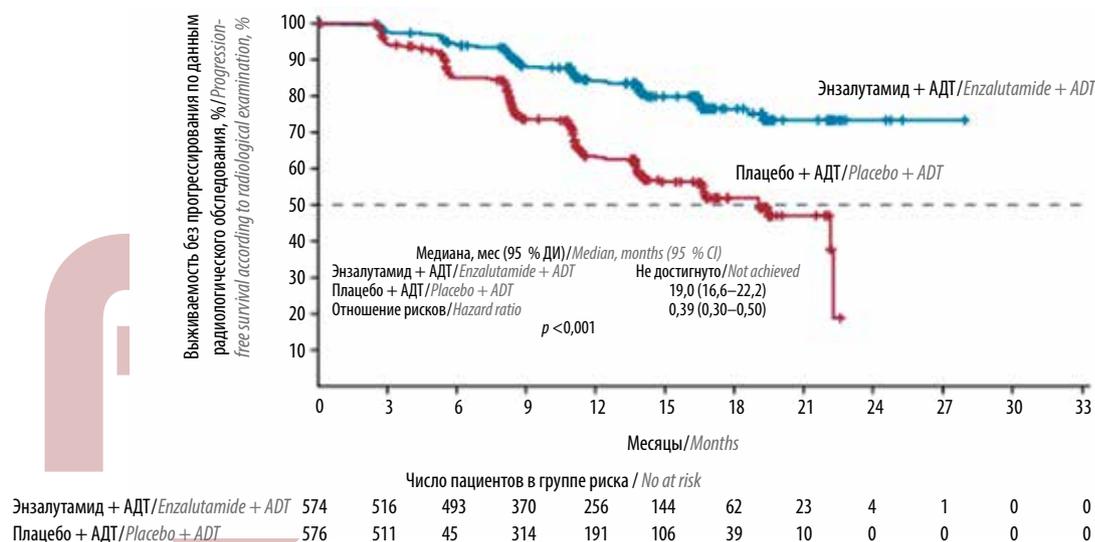


Рис. 1. Выживаемость без прогрессирования по данным радиологического обследования в группах энзалутамид + АДТ и плацебо + АДТ. АДТ – андрогендепривационная терапия; ДИ – доверительный интервал
 Fig. 1. Progression-free survival according to radiological examination in the groups administered enzalutamide + ADT and placebo + ADT. ADT – androgen-deprivation therapy; CI – confidence interval

Таблица 2. Выживаемость без прогрессирования по данным радиологического обследования в различных подгруппах больных

Table 2. Progression-free survival according to radiological examination in various patient subgroups

Подгруппа Subgroup	Энзалутамид + АДТ, n (С) Enzalutamide + ADT, n (E)	Плацебо + АДТ, n (С) Placebo + ADT, n (E)	Отношение рисков (95 % доверительный интервал) Hazard ratio (95 % confidence interval)
Все пациенты All patients	574 (91)	576 (201)	0,39 (0,30–0,50)
Возраст, лет: Age, years			
<65	148 (21)	152 (58)	0,29 (0,17–0,47)
≥65	426 (70)	424 (143)	0,44 (0,33–0,58)
Географический регион, n (%): Geographic region, n (%):			
Европа Europe	341 (55)	344 (122)	0,42 (0,31–0,58)
Северная Америка North America	86 (14)	77 (29)	0,30 (0,16–0,57)
остальные страны мира other countries of the World	147 (22)	155 (50)	0,40 (0,24–0,66)
Состояние по шкале ECOG исходно: Initial ECOG value:			
0	448 (67)	443 (146)	0,38 (0,29–0,51)
1	125 (24)	133 (55)	0,43 (0,27–0,70)
Сумма баллов по шкале Глисона при первоначальном диагнозе: Total of Gleason score at initial diagnosis:			
<8	171 (21)	187 (47)	0,42 (0,25–0,70)
≥8	386 (65)	373 (151)	0,36 (0,27–0,48)
Локализация заболевания исходно: Localization of the disease initially:			
только кости bones only	268 (35)	245 (82)	0,33 (0,22–0,49)
только мягкие ткани soft tissue only	51 (5)	45 (12)	0,42 (0,15–1,20)
кости и мягкие ткани bones and soft tissue	217 (50)	241 (104)	0,42 (0,30–0,60)
Значение уровня ПСА исходно: The initial value of the PSA level:			
на уровне или ниже медианы equal or below the median level	293 (41)	305 (96)	0,38 (0,26–0,54)
выше медианы above the median	279 (50)	269 (104)	0,41 (0,30–0,58)
Степень распространенности заболевания: Disease volume			
низкая low	220 (14)	203 (47)	0,25 (0,14–0,46)
высокая high	354 (77)	373 (154)	0,43 (0,33–0,57)
Предшествующая терапия доцетакселом: Prior therapy with docetaxel:			
нет no	471 (70)	474 (166)	0,37 (0,28–0,49)
да yes	103 (21)	102 (35)	0,52 (0,30–0,89)
Предшествующее применение АДТ или орхэктомия: Prior use of ADT or orchiectomy:			
да yes	535 (88)	515 (179)	0,41 (0,32–0,53)
нет no	39 (3)	61 (22)	0,19 (0,06–0,62)

Примечание. С – количество событий.
Note. E – No. of events.

В пользу комбинации энзалутамид + АДТ
In favor of the enzalutamide + ADT combination

В пользу комбинации плацебо + АДТ
In favor of the placebo + ADT combination

Таблица 3. Вторичные конечные точки исследования

Table 3. Secondary endpoints of the study

Конечная точка Endpoint	Энзалутамид + АДТ (n = 574) Enzalutamide + ADT (n = 574)	Плацебо + АДТ (n = 576) Placebo + ADT (n = 576)	Отношение рисков (95 % доверитель- ный интервал) Hazard ratio (95 % confidence interval)	p
Основные вторичные конечные точки <i>The main secondary endpoints</i>				
Медиана времени до прогрессирования уровня ПСА, мес Median time before PSA progression, months	НД NA	НД NA	0,19 (0,13–0,26)	<0,001
Медиана времени до инициации новой противоопухолевой терапии, мес Median time before initiation of new antitumor therapy, months	30,2	НД NA	0,28 (0,20–0,40)	<0,001
Частота неопределяемого уровня ПСА (<0,2 нг/мл), n (%) Frequency of undetectable PSA level (<0.2 ng/ml), n (%)	348 (68,1)	89 (17,6)		<0,001
Частота объективного ответа, n (%) Frequency of objective response, n (%)	147 (83,1)	116 (63,7)		<0,001
Полный ответ, n (%) Complete response, n (%)	65 (36,7)	42 (23,1)		
Частичный ответ, n (%) Partial response, n (%)	82 (46,3)	74 (40,7)		
Стабильное заболевание, n (%) Stable disease, n (%)	17 (9,6)	43 (23,6)		
Прогрессирование заболевания, n (%) Disease progression, n (%)	7 (4,0)	9 (4,9)		
Не применимо/Не поддается оценке Not Applicable/Not Assessable	6 (3,4)	14 (7,7)		
Медиана времени до усугубления симптомов со стороны мочевыводящих путей, мес Median time to worsening of urinary tract symptoms, months	НД NA	16,8	0,88 (0,72–1,08)	0,2162
Медиана общей выживаемости, мес Median overall survival, months	НД NA	НД NA	0,81 (0,53–1,25)	0,3361
Другие вторичные конечные точки <i>Other secondary endpoints</i>				
Медиана времени до первого явления со стороны костей с клиническими проявления- ми, мес Median time till a first clinical manifestation of bones, months	НД NA	НД NA	0,52 (0,33–0,80)	0,0026
Медиана времени до кастрационной рези- стентности, мес Median time till to castration resistance, months	НД NA	13,8	0,28 (0,22–0,36)	<0,001
Медиана времени до ухудшения качества жизни, мес Median time till to worsened quality of life, months	11,3	11,1	0,96 (0,81–1,14)	0,6548
Медиана времени до прогрессирования боли, мес Median time to pain progression, months	8,3	8,3	0,92 (0,78–1,07)	0,2715
Предварительно установленные анализы чувствительности времени до прогрессирования боли из плана статистическо- го анализа исхода, сообщенного пациентом <i>Pre-established sensitivity analyses of time to pain progression from pre-established sensitivity analyses of time to pain progression from a patient statistical outcome analysis plan</i>				
Медиана времени до наихудшей боли (пункт 3), мес Median time till to worst pain (point 3), months	14,1	11,1	0,82 (0,69–0,98)	0,0322
Медиана времени до тяжести боли, мес Median time till to pain severity, months	19,4	16,8	0,79 (0,65–0,97)	0,0209

Примечание. НД – не достигнуто.
Note. NA – not achieved.

Таблица 4. Исходные характеристики пациентов

Table 4. Baseline patient characteristics

Характеристика Characteristic	Энзалутамид (n = 563) Enzalutamide (n = 563)	Стандартное лечение (n = 562) Standard treatment (n = 562)
Возраст, лет: Age, year: средний average медиана (межквартильный размах) median (interquartile range)	68,9 ± 8,1 69,2 (63,2–74,5)	68,8 ± 8,3 69,0 (63,6–74,5)
Регион, n (%): Region, n (%): Австралия Australia Канада Canada Ирландия Ireland Новая Зеландия New Zealand Великобритания UK Соединенные Штаты Америки USA	324 (58) 97 (17) 38 (7) 20 (4) 63 (11) 20 (4)	321 (57) 107 (19) 43 (8) 19 (3) 50 (9) 22 (4)
Запланированное раннее применение доцетаксела, n (%) Planned early use of docetaxel, n (%)	254 (45)	249 (44)
Степень распространенности заболевания, n (%): Volume of disease, n (%): высокая high низкая low	291 (52) 272 (48)	297 (53) 265 (47)
Висцеральные метастазы, n (%): Visceral metastases, n (%): среднее количество average медиана (межквартильный размах) median (interquartile range)	62 (11) 2,9 ± 6,9 1,9 (0,9–2,8)	67 (12) 3,1 ± 7,2 1,9 (1,0–2,8)
Сумма баллов по шкале Глисона, n (%): Gleason score, n (%): ≤7 8–10 данные отсутствуют no data	152 (27) 335 (60) 76 (13)	163 (29) 321 (57) 78 (14)
Предшествующая терапия, n (%): Previous therapy, n (%): адъювантная АДТ adjuvant ADT антиандрогены antiandrogens агонист или антагонист лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона agonist or antagonist of luteinizing hormone releasing hormone билатеральная орхиэктомия bilateral orchiectomy доцетаксел docetaxel	58 (10) 285 (51) 411 (73) 5 (1) 95 (17)	40 (7) 316 (56) 418 (74) 8 (1) 83 (15)

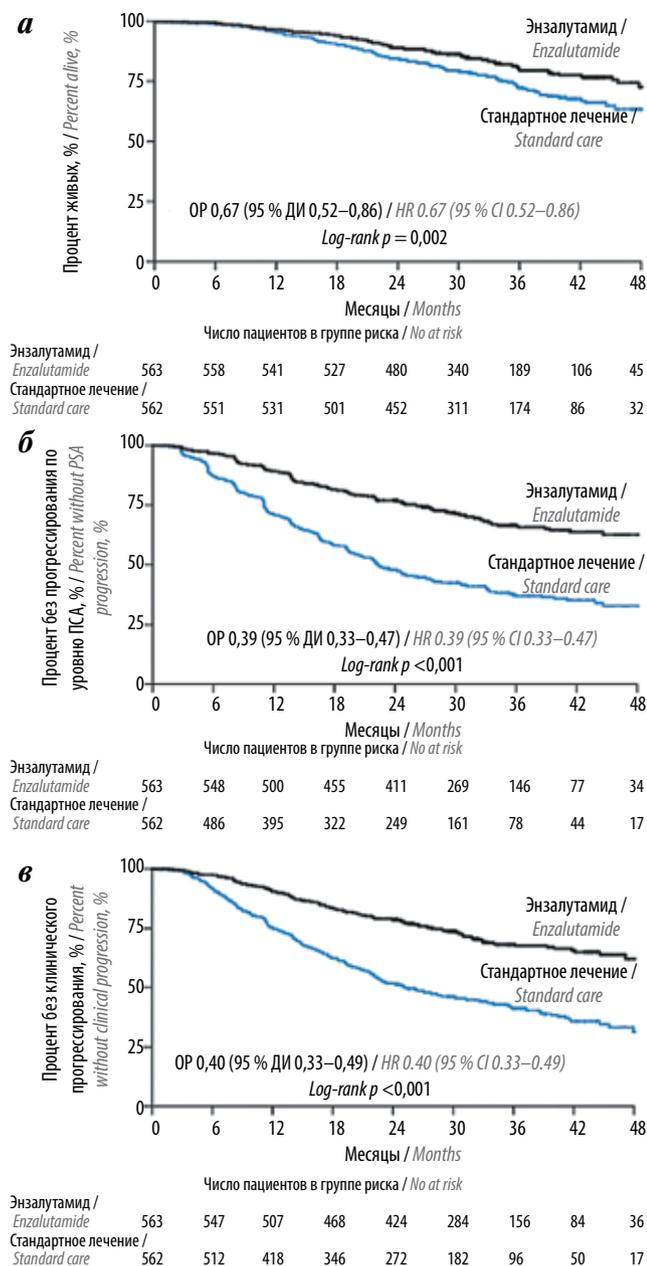


Рис. 2. Общая выживаемость (а) и выживаемость без биохимического (б) и клинического (в) прогрессирования. ПСА – простатический специфический антиген; ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал

Fig. 2. The overall survival (a), survival without biochemical (б), and clinical (в) progression. PSA – specific prostatic antigen; HR – hazard ratio; CI – confidence interval

(34,9 %) пациента в группе плацебо. Таким образом, добавление энзалутамида к АДТ у больных с мГЧРПЖ привело к достоверному снижению риска прогрессирования или смерти на 61 % (ОР 0,39; 95 % ДИ 0,30–0,50; $p < 0,001$) (рис. 1). Как видно из рис. 1, медиана рВБП в группе энзалутамид + АДТ еще не достигнута, а в группе плацебо + АДТ она составила 19 мес. При подгрупповом анализе результатов лечения

выявлено достоверное увеличение выживаемости при назначении энзалутамида во всех предварительно определенных подгруппах больных, в том числе у больных, получавших и не получавших химиотерапию доцетакселом, и у больных с высокой и низкой степенью распространенности опухолевого процесса (табл. 2).

При анализе вторичных точек исследования комбинация энзалутамид + АДТ показала достоверное преимущество перед плацебо + АДТ в отношении времени до прогрессирования по уровню ПСА, частоты снижения уровня ПСА до неопределяемых значений, частоты развития объективного ответа, времени до назначения новой противоопухолевой терапии, времени до развития первого костного осложнения и времени до развития кастрационной резистентности (табл. 3). На момент промежуточного анализа ОВ умерли только 84 больных, включенных в исследование: 39 – в группе энзалутамид + АДТ и 45 – в группе плацебо + АДТ. Медиана ОВ не достигнута ни в одной подгруппе. Комбинация энзалутамида с АДТ не приводила к ухудшению качества жизни больных по сравнению только с АДТ.

При оценке безопасности применения энзалутамида в комбинации с АДТ не выявлено непредвиденных НЯ. Частота НЯ III–IV степеней тяжести составила 24,3 и 25,6 % в группах энзалутамида и плацебо соответственно. Серьезные НЯ, связанные с приемом препарата, зарегистрированы у 3,8 % больных в группе энзалутамид + АДТ и у 2,8 % больных в группе плацебо + АДТ. НЯ, приведшие к смерти, отмечены у 14 (2,4 %) больных в группе энзалутамида, при этом ни одно из них, по мнению исследователей, не было связано с лечением, и у 10 (1,7 %) больных в группе плацебо. Наиболее частыми побочными эффектами в обеих группах были приливы, утомляемость, артралгия, артериальная гипертензия. Следует отметить, что частота развития судорог не различалась в подгруппах больных, получавших энзалутамид и плацебо (0,3 %).

Таким образом, исследование ARCHES показало высокую эффективность энзалутамида в комбинации с АДТ у больных с мГЧРПЖ в отношении увеличения времени до прогрессирования заболевания. Применение энзалутамида приводило к снижению риска радиологического прогрессирования или смерти на 61 % по сравнению с плацебо. При этом добавление энзалутамида к кастрационной терапии не приводило к ухудшению качества жизни больных и увеличению частоты побочных эффектов. Для оценки различий ОВ необходим более длительный период наблюдения за больными.

В другое крупное открытое рандомизированное многоцентровое исследование III фазы ENZAMET, посвященное изучению эффективности раннего назначения энзалутамида, также включали больных

Таблица 5. Общая выживаемость больных в различных подгруппах
Table 5. Overall survival of patients in various subgroups

Подгруппа Subgroup	Энзалутамид, n/N Enzalutamide, n/N	Стандартное лечение, n/N Standard treatment, n/N	Отношение рисков (95 % доверительный интервал) Hazard ratio (95 % confidence interval)	p для взаимодействия p for interaction	Скорректированное p p adjusted
Все пациенты All patients	102/563	143/562		0,67 (0,52–0,86)	
Степень распространенности заболевания: Volume of disease:				0,04	0,14
низкая low	22/272	46/265		0,43 (0,26–0,72)	
высокая high	80/291	97/297		0,80 (0,59–1,07)	
Запланированное раннее применение доцетаксела: Planned early use of docetaxel:				0,04	0,14
да yes	52/254	55/249		0,90 (0,62–1,31)	
нет no	50/309	88/313		0,53 (0,37–0,75)	
Количество баллов по шкале оценки сопутствующей патологии ACE-27: The number of points on the assessment scale of concomitant pathology ACE-27:				0,73	0,81
2 или 3 2 or 3	31/141	42/143		0,73 (0,46–1,16)	
0 или 1 0 or 1	71/422	101/419		0,65 (0,48–0,88)	
Антирезорбтивная терапия: Antiresorptive therapy:				0,006	0,06
да yes	17/55	11/58		1,77 (0,83–3,77)	
нет no	85/508	132/504		0,59 (0,45–0,77)	
Регион: Region:				0,25	0,42
Ирландия и Великобритания Ireland and UK	22/102	22/93		1,04 (0,57–1,88)	
Северная Америка North America	21/117	31/129		0,72 (0,41–1,25)	
Австралия и Новая Зеландия Australia and New Zealand	59/344	90/340		0,58 (0,42–0,81)	
Сумма баллов по шкале Глисона: Gleason score:				0,66	0,81
≤7	13/152	23/163		0,59 (0,30–1,16)	
8–10	55/335	84/321		0,70 (0,50–0,96)	
Общее состояние по шкале ECOG: Performance status on the ECOG scale:				0,96	0,96
1 или 2 1 or 2	44/158	59/157		0,66 (0,45–0,98)	
0	58/405	84/405		0,66 (0,47–0,92)	
Возраст, лет: Age, year				0,16	0,33
≥70	47/257	79/257		0,56 (0,39–0,81)	
<70	55/306	64/305		0,81 (0,56–1,15)	
Висцеральные метастазы: Visceral metastases				0,16	0,33
да yes	18/62	18/67		1,05 (0,54–2,02)	
нет no	84/501	125/495		0,62 (0,47–0,82)	
Предшествующее радикальное лечение: Pre-radical treatment:				0,72	0,81
да yes	39/238	49/235		0,72 (0,47–1,09)	
нет no	63/325	94/327		0,65 (0,47–0,89)	

Примечание. N – число пациентов; n – число явлений.
Note. N – number of patients; n – number of events.

ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ
АБВ-пресс

Таблица 6. Нежелательные явления

Table 6. Adverse events

Характеристика Characteristic	Энзалутамид (n = 563) Enzalutamide (n = 563)	Стандартное лечение (n = 558) Standard treatment (n = 558)
Любое нежелательное явление, n (%): Any adverse event, n (%):		
I степени I degree	40 (7)	77 (14)
II степени II degree	202 (36)	230 (41)
III степени III degree	277 (49)	194 (35)
IV степени IV degree	38 (7)	40 (7)
V степени V degree	6 (1)	7 (1)
Серьезное нежелательное явление: Serious adverse event:		
число пациентов, n (%) number of patients, n (%)	235 (42)	189 (34)
число явлений number of event	385	297
частота во время лечения (95 % доверительный интервал) frequency during treatment (95 % confidence interval)	0,34 (0,29–0,40)	0,33 (0,28–0,39)
нежелательное явление, приводящее к досрочному прекращению лечения в любой момент времени, n an undesirable phenomenon leading to early termination of treatment at any time, n	33	14
Нежелательное явление степени III–V, n (%): Adverse event III–V degree, n (%):		
фебрильная нейтропения febrile neutropenia	37 (7)	32 (6)
артериальная гипертензия arterial hypertension	43 (8)	25 (4)
снижение числа нейтрофилов neutrophil reduction	31 (6)	16 (3)
утомляемость fatigue	31 (6)	4 (1)
обморок fainting	20 (4)	6 (1)
хирургическая или терапевтическая процедура surgical or therapeutic procedures	13 (2)	10 (2)
анемия anemia	4 (1)	5 (1)
падение fall	6 (1)	2 (<1)
тромбоэмболическое явление thromboembolic event	4 (1)	4 (1)
острый коронарный синдром acute coronary syndrome	3 (1)	4 (1)
инфаркт миокарда myocardial infarction	5 (1)	2 (<1)
боль в грудной клетке по причине нарушения со стороны сердца chest pain due to a heart disorder	3 (1)	2 (<1)
инсульт stroke	1 (<1)	2 (<1)
судороги cramps	2 (<1)	0
делирий delirium	0	1 (<1)

мГЧРПЖ, не получавших самостоятельной АДТ (допускалось применение адъювантной гормонотерапии, если она была завершена не менее, чем за 1 год до включения пациента в исследование) [15]. Больных рандомизировали в соотношении 1:1 в 2 группы: АДТ в комбинации с энзалутамидом в дозе 160 мг и АДТ в комбинации с нестероидным антиандрогеном предыдущего поколения (бикалутамид, флутамид, нилутамид). Терапию энзалутамидом или антиандрогеном проводили до прогрессирования или развития неприемлемой токсичности. Критерии включения больных согласно 2-й версии протокола допускали проведение 6 курсов химиотерапии доцетакселом. В связи с этим больных стратифицировали согласно применению доцетаксела (да или нет), степени распространенности метастатического процесса (высокая и низкая по критериям CHAARTED) и количеству баллов по шкале оценки сопутствующей патологии (ACE-27).

Первичной целью исследования ENZAMET являлась оценка влияния раннего назначения энзалутамида в комбинации с АДТ на ОВ больных мГЧРПЖ. Вторичными конечными точками протокола были выживаемость без клинического прогрессирования (по данным радиологических методов обследования и симптоматики), выживаемость без прогрессирования по данным ПСА-мониторинга и частота развития НЯ.

В исследование ENZAMET были включены 1125 больных мГЧРПЖ, их характеристики представлены в табл. 4. Высокая степень распространенности опухолевого процесса выявлена у 52 и 53 % больных в группах энзалутамида и контроля. Полный курс химиотерапии доцетакселом получили 159 (65 %) из 243 больных в группе энзалутамида и 181 (76 %) из 238 больных в группе контроля.

Первый промежуточный анализ ОВ выполнен после регистрации 245 смертей больных, включенных в исследование. При медиане наблюдения 34 мес в группе АДТ + энзалутамид умерли 102 больных, в группе АДТ + стандартный антиандроген – 143 (ОР 0,67; 95 % ДИ 0,52–0,86; $p = 0,002$). Трехлетняя ОВ по методу Каплана–Майера составила 80 % в группе энзалутамида и 72 % в группе контроля. Выживаемость без клинического и биохимического прогрессирования также была достоверно лучше в группе больных, получавших энзалутамид (рис. 2).

При подгрупповом анализе было выявлено, что влияние энзалутамида на увеличение ОВ было менее значимым и статистически недостоверным у больных с высокой распространенностью метастатического процесса

и у больных, получивших химиотерапию доцетакселом (табл. 5). В то же время при анализе выживаемости без клинического прогрессирования выявлено достоверное преимущество раннего назначения энзалутамида у больных с высокой опухолевой нагрузкой и у пациентов, получивших доцетаксел. Возможно, с увеличением периода наблюдения увеличится преимущество энзалутамида в данных подгруппах и в отношении ОВ.

При оценке безопасности лечения частота развития НЯ III–V степеней тяжести в группе энзалутамида составила 57 %, в группе контроля – 43 % (табл. 6). Частота развития фебрильной нейтропении не различалась значимо в 2 группах лечения (37 случаев в группе энзалутамида и 32 – в группе контроля), и все случаи фебрильной нейтропении, кроме 2 (67 из 69), возникли во время раннего лечения доцетакселом. Судороги возникали чаще среди пациентов группы энзалутамида (7 по сравнению с 0). По причине судорог применение энзалутамида прекратили 6 пациентов, по причине клинического прогрессирования до явления судорог – 1. Утомляемость любой степени была более распространена при применении энзалутамида, чем при применении стандартного лечения (465 и 363 пациента соответственно). Утомляемость II степени (клинически значимая) была зарегистрирована у 142 (25 %) пациентов группы энзалутамида и у 80 (14 %) пациентов группы контроля.

Таким образом, комбинация энзалутамида с АДТ по данным исследования ENZAMET привела к достоверному увеличению ОВ, выживаемости без клинического и биохимического прогрессирования по сравнению со стандартной терапией (комбинация АДТ с нестероидными антиандрогенами 1-го поколения). Влияние энзалутамида на ОВ было меньше у больных, получивших химиотерапию доцетакселом. Добавление энзалутамида к АДТ было ассоциировано с некоторым увеличением частоты НЯ, в частности утомляемости и судорог.

В заключение следует отметить, что 2 крупных рандомизированных исследования ARCHES и ENZAMET продемонстрировали высокую эффективность раннего назначения энзалутамида в комбинации со стандартной АДТ у больных мГЧРПЖ, которая транслируется в увеличение ОВ и рВБП. С учетом улучшения онкологических результатов и невысокой частоты побочных реакций при применении данного препарата в ближайшее время следует ожидать включение энзалутамида в стандарты лечения больных мРПЖ, не получавших гормональной терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Tannock I.F., de Wit R., Berry W.R. et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351(15):1502–12. DOI: 10.1056/NEJMoa040720.
2. Ryan C.J., Smith M.R., de Bono J.S. et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2010;368(2):138–48.
3. Beer T.M., Armstrong A.J., Rathkopf D.E. et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014;371(5):424–33. DOI: 10.1056/NEJMoa1405095.
4. Scher H.I., Fizazi K., Saad F. et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012;367(13):1187–97. DOI: 10.1056/NEJMoa1207506.
5. Fizazi K., Scher H.I., Molina A. et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, doubleblind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2012;13(10):983–92. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70379-0.
6. de Bono J.S., Oudard S., Ozguroglu M. et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010;376(9747):1147–54. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61389-X.
7. Parker C., Nilsson S., Heinrich D. et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;369(3):213–23. DOI: 10.1056/NEJMoa1213755.
8. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. Prostate Cancer Trialist's Collaborative Group. *Lancet* 2000;355:1491–8.
9. Kyriakopoulos C.E., Chen Y.H., Carducci M.A. et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: long-term survival analysis of the randomized phase III E3805 CHAARTED trial. *J Clin Oncol* 2018;36(11):1080–7. DOI: 10.1200/JCO.2017.75.3657.
10. James N.D., Sydes M.R., Clarke N.W. et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387(10024):1163–77. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01037-5.
11. Fizazi K., Tran M.P., Fein L. et al. Abiraterone acetate and prednisone in patients with newly diagnosed high risk metastatic castrate-sensitive prostate cancer (LATITUDE) final overall survival analysis of a randomized, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2019;5:686–700.
12. James N.D., de Bono I.S., Spears M.R. et al. Abiraterone for prostate cancer not previously treated with hormone therapy. *N Engl J Med* 2017;377(4):338–51. DOI: 10.1056/NEJMoa1702900.
13. Hussain M., Fizazi K., Saad F. et al. Enzalutamide in men with nonmetastatic, castrate-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2018;378:2465–74.
14. Armstrong A.J., Szmulewitz R.Z., Petrylak D.P. et al. ARCHES: a randomized phase III study of androgen deprivation therapy with enzalutamide or placebo in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *J Clin Oncol* 2019. DOI: 10.1200/JCO.19.00799.
15. Davis I.D., Martin A.J., Stockler M.R. et al. Enzalutamide with standard first-line therapy in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2019;381(2):121–31. DOI: 10.1056/NEJMoa1903835.

ORCID автора/ORCID of author

Б.Я. Алексеев/B. Ya. Alekseev: <https://orcid.org/0000-0002-1353-2271>

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 05.08.2019. **Принята к публикации:** 20.09.2019.
Article received: 05.08.2019. Accepted for publication: 20.09.2019.



Авторские права на настоящие материалы принадлежат ООО «Издательский дом «АБВ-пресс». Перепечатка материалов и использование их в любой форме возможны только с письменного разрешения ООО «Издательский дом «АБВ-пресс». Несмотря на то, что содержание данного репринта было тщательно проверено, ни издатели, ни их партнеры не несут какой-либо ответственности или обязательств за актуальность предоставленной информации, за любые ошибки, пропуски или опечатки в оригинальном тексте или переводе, как и за любые вызванные этим последствия. Перед тем как предписывать препарат, следует ознакомиться с действующими инструкциями по применению.

Отпечатано в типографии ООО «Юнион-Принт».

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ИЗ ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА КСТАНДИ

Регистрационный номер: ЛП-003605. Торговое наименование препарата: Кстанди. Международное непатентованное или группировочное наименование: Энзалаутамид. Лекарственная форма: капсулы. Показания для применения. Кстанди показан для лечения: кастрационно-резистентного рака предстательной железы; метастатического гормоночувствительного рака предстательной железы. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к действующему веществу (энзалаутамиду) или к любому из вспомогательных веществ препарата. Противопоказан у женщин и детей. **С осторожностью:** у пациентов с риском развития судорог; у пациентов с синдромом задней обратной энцефалопатии (рекомендуется прекратить прием препарата Кстанди при подтвержденном диагнозе); при одновременном применении с лекарственными средствами, которые являются чувствительными субстратами многих метаболизирующих ферментов или транспортеров; тяжелая почечная недостаточность; тяжелая печеночная недостаточность; следует проявлять осторожность у пациентов, которые недавно перенесли инфаркт миокарда (в течение последних 6 месяцев) или страдают нестабильной стенокардией (в течение последних 3 месяцев), сердечной недостаточностью класса III или IV по шкале NYHA с фракцией выброса левого желудочка менее 55%, брадикардией или неконтролируемой артериальной гипертензией; у пациентов с риском удлинения интервала QT; при одновременном применении с химиотерапией на основе доцетаксела; наследственная непереносимость фруктозы; следует избегать одновременного применения сильных ингибиторов изофермента CYP2C8. **Способ применения и дозы.** Дозы. Рекомендуемая суточная доза Кстанди составляет 160 мг (четыре капсулы по 40 мг) 1 раз в день. **Способ применения.** Капсулы следует проглатывать целиком, заливая водой, их можно принимать независимо от приема пищи. Не разжевывая, не растворяя и не вскрывая. Препарат следует принимать примерно в одно и то же время суток. Если пациент пропустил прием энзалаутамида в обычное время, предписанную дозу следует принять как можно ближе к обычному времени. Если пациент пропустил прием препарата в течение целого дня, лечение следует возобновить на следующий день в обычной суточной дозе. Медикаментозная кастрация с использованием аналога ЛГРГ должна быть продолжена во время лечения у пациентов, не прошедших хирургическую кастрацию. Если у пациента развивается токсичность 3-й степени и выше или опасные нежелательные реакции, прием препарата необходимо отменить на одну неделю или до снижения симптомов до уровня 2-й степени и ниже, а затем, если это оправдано, возобновить прием в такой же или уменьшенной дозировке (120 или 80 мг). Всем, кроме пациента и лиц, ухаживающих за ним, следует избегать контакта с препаратом энзалаутамид. Энзалаутамид может оказывать отрицательное воздействие на развивающийся плод на основании его механизма действия и эмбриофетальной токсичности, наблюдаемой у мышей. Беременным женщинам или женщинам детородного возраста не следует контактировать с поврежденными или вскрытыми капсулами энзалаутамида без средств личной защиты (перчаток и т.п.). Одновременное применение с сильными ингибиторами фермента CYP2C8. По возможности, следует избегать одновременного применения сильных ингибиторов фермента CYP2C8. Если пациент должен одновременно принимать сильный ингибитор фермента CYP2C8, дозу энзалаутамида необходимо снизить до 80 мг один раз в день. Если применение сильного ингибитора фермента CYP2C8 прекращено, дозу энзалаутамида следует повысить до первоначального уровня. Особые группы пациентов: пациенты пожилого возраста; коррекция дозы у пациентов пожилого возраста не требуется; пациенты с нарушением функции печени; у пациентов с нарушением функции печени легкой, умеренной или тяжелой степени (класс А, В, С по классификации Чайлд-Пью соответственно) коррекция дозы не требуется. Однако у пациентов с тяжелым нарушением функции печени было отмечено увеличение периода полувыведения. Пациенты с нарушением функции почек. У пациентов с нарушением функции почек легкой или умеренной степени коррекция дозы не требуется. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью и с терминальной стадией почечной недостаточности препарат должен применяться с осторожностью. Дети. Применение энзалаутамида у детей не актуально, поскольку препарат показан для терапии взрослых мужчин с метастатическим кастрационно-резистентным или метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы. **Побочное действие.** Наиболее частыми нежелательными реакциями являются астения/усталость, «приливы», гипотензия и падения. Другие важные нежелательные реакции включают переломы, когнитивные расстройства и нейтропению. Судороги наблюдались у 0,5% пациентов, получавших энзалаутамид, у 0,1% пациентов в группе плацебо и у 0,3% пациентов, получавших бикалутамид. Были зарегистрированы редкие случаи синдрома обратной энцефалопатии у пациентов, получавших энзалаутамид. Ниже приведены и распределены по частоте нежелательные реакции, наблюдавшиеся в ходе клинических исследований. Категории частоты распределены следующим образом: очень часто ($\geq 10\%$); часто ($\geq 1\%$ до $< 10\%$); нечасто ($\geq 0,1\%$ до $< 1\%$); редко ($\geq 0,01\%$ до $< 0,1\%$); очень редко ($< 0,01\%$); неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных). Система органов: нарушения со стороны кроветворной и лимфатической систем; частота: нечасто (лейкопения, нейтропения); частота: неизвестно* (тромбоцитопения). Система органов: нарушения со стороны иммунной системы; частота: неизвестно* (отек лица, отек языка, отек губ, отек глотки). Система органов: психические расстройства; частота: часто (тревожность); частота: нечасто (галлюцинации). Система органов: нарушения со стороны нервной системы; частота: часто (головная боль, ухудшение памяти, амнезия, нарушение внимание, синдром беспокойных ног); частота: нечасто (когнитивные расстройства, судороги); частота: неизвестно* (синдром задней обратной энцефалопатии). Система органов: нарушения со стороны сердца; частота: часто (ишемическая болезнь сердца); частота: неизвестно (удлинение интервала QT). Система органов: нарушения со стороны сосудов; частота: очень часто («приливы», артериальная гипертензия). Система органов: нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта; частота: неизвестно* (тошнота, рвота, диарея). Система органов: нарушения со стороны кожи и подкожных тканей; частота: часто (сыпь, сухость кожи, кожный зуд); частота: неизвестно* (сыпь). Система органов: нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани; частота: часто (переломы); частота: неизвестно* (миалгия, мышечные спазмы, мышечная слабость, боль в спине). Система органов: нарушения со стороны репродуктивной системы и молочной железы; частота: часто (гинекомастия). Система органов: общие расстройства и нарушения в месте введения; частота: часто (астения, утомляемость). Система органов: травмы, отравления и осложнения, вызванные проведением исследований/лекарственными процедурами; частота: очень часто (падения). *Сообщения, полученные в пострегистрационный период. *По оценке с использованием узкого термина SMO «Судороги», включая судороги, большой эпилептический припадок, сложные парциальные припадки, парциальные припадки и эпилептический статус. Включая редкие случаи судорог с осложнениями, приводящими к смертельному исходу. *По оценке с использованием узких терминов SMO «Инфаркт миокарда» и «Другие виды ишемической болезни сердца», включая следующие термины предпочтительного употребления, наблюдаемые, как минимум, у 2 пациентов в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях: III фазы: стенокардия, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, острый инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, нестабильная стенокардия, ишемия миокарда и артериосклероз коронарных артерий. *Включая все термины предпочтительного употребления со словом «перелом» в костях. Судороги. В ходе контролируемых клинических исследований судорог отмечалась у 21 пациента (0,5%) из 4081 пациента, которые ежедневно принимали энзалаутамид в дозе 160 мг, у 3 пациентов (0,1%), получавшего плацебо, и у 1 пациента (0,3%), получавшего бикалутамид. Доза представляется важным предиктором риска развития судорог, о чем свидетельствуют данные доклинических исследований и данные исследований с увеличением дозы. Из контролируемых клинических исследований исключались пациенты с судорогами в анамнезе или факторами риска возникновения судорог. В несравнительном исследовании UPWARD для оценки частоты возникновения судорожных припадков у пациентов с предраспологающими факторами их развития 1,6% пациентов, включенных в исследование, имели в анамнезе судорожные припадки, у 8 из 366 (2,2%) пациентов, получавших энзалаутамид, отмечали судорожные припадки. Медiana продолжительности лечения составляла 9,3 месяца. Механизм, посредством которого энзалаутамид может снижать судорожный порог, неизвестен. Однако он может быть связан с данными исследований in vitro, которые показали, что энзалаутамид и его активный метаболит связываются и могут ингибировать активность хлорных каналов ГАМК-рецепторов. Ишемическая болезнь сердца. В рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследованиях ишемическая болезнь сердца возникла у 2,8% пациентов, получавших энзалаутамид плюс АДТ, по сравнению с 1,3% пациентов, получавших плацебо плюс АДТ. **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия.** Влияние других препаратов на энзалаутамид. Ингибиторы CYP2C8 и CYP3A4. Фермент CYP2C8 играет важную роль в выведении энзалаутамида и в формировании его активного метаболита. После перорального применения сильно-го ингибитора CYP2C8 гемфиброзила (600 мг дважды в день) у здоровых пациентов мужского пола AUC энзалаутамида увеличилась на 326%, тогда как Cmax энзалаутамида уменьшилась на 18%. На сумму несвязанного энзалаутамида плюс несвязанный активный метаболит, AUC увеличилась на 77%, в то время как Cmax снизилась на 19%. Во время лечения энзалаутамидом следует избегать приема сильных ингибиторов (например, гемфиброзил) или применяйте их с осторожностью. Если пациентам необходимо использовать сильный ингибитор CYP2C8, дозу энзалаутамида следует снизить до 80 мг один раз в день. Ингибиторы CYP3A4. Фермент CYP3A4 играет незначительную роль в метаболизме энзалаутамида. После приема сильного ингибитора фермента CYP3A4 итраконазола (200 мг один раз в день) здоровыми добровольцами, AUC энзалаутамида увеличилась на 41%, в то время как Cmax не изменилась. На сумму несвязанного энзалаутамида плюс несвязанный активный метаболит, AUC увеличилась на 27%, тогда как Cmax снова осталась без изменений. При совместном применении энзалаутамида с ингибиторами CYP3A4 коррекция дозы не требуется. Индукторы CYP2C8 и CYP3A4. После приема внутрь умеренного индуктора CYP2C8 и сильного индуктора CYP3A4 рифампицина (600 мг один раз в сутки) здоровыми добровольцами мужского пола AUC энзалаутамида и активного метаболита снизилась на 37%, в то время как Cmax осталась неизменной. При одновременном применении энзалаутамида с индукторами CYP2C8 или CYP3A4 коррекция дозы не требуется. **Влияние энзалаутамида на другие препараты.** Индукция ферментов. Энзалаутамид является мощным индуктором ферментов и повышает синтез многих ферментов

Информация предназначена для специалистов здравоохранения.

АО «Астеллас Фарма», 109147, Москва, ул. Марксистская, д. 16, тел. +7(495) 737-07-56

и транспортеров, поэтому он взаимодействует со многими обычными лекарственными средствами, которые являются субстратами ферментов или транспортеров. Снижение концентрации в плазме может быть существенным и вести к потере или уменьшению клинического эффекта. Существует также риск образования активных метаболитов. К ферментам, образование которых может быть индуцировано, относятся CYP3A в печени и кишечнике, CYP2B6, CYP2C9, CYP1C9 и уридин-5'-дифосфат глюкуронилтрансфераза. Также возможна индукция транспортного белка P-гликопروتена и других транспортеров, а также, например, белка множественной лекарственной резистентности 2 (MRP2), белка резистентности рака молочной железы (BCRP) и органического анион-транспортирующего полипептида 1В1 (OATP1В1). Исследования in vivo показали, что энзалаутамид является сильным индуктором CYP3A4 и умеренным индуктором CYP2C9 и CYP2C19. Совместное применение энзалаутамида (160 мг один раз в день) у пациентов с раком предстательной железы привело к 86%-ному снижению AUC мидазолама (субстрат CYP3A4), 56%-ному снижению AUC S-варфарина (субстрат CYP2C9) и 70%-ному снижению AUC омега-3 (субстрат CYP2C19). Также возможна индукция UGT1A1. В клиническом исследовании у пациентов с метастатическим КРРПЖ прием Кстанди (160 мг один раз в день) не имел клинически значимого эффекта на фармакокинетику доцетаксела, вводимого внутривенно (75 мг/м² в/в каждые 3 недели). AUC доцетаксела снизилась на 12% (среднее геометрическое отношение (СГО) = 0.882 [90% ДИ: 0.767, 1.02]), тогда как Cmax снизилась на 4% (СГО = 0.963 [90% ДИ: 0.834, 1.11]). Также препарат взаимодействует с определенными лекарственными средствами, которые выводятся в процессе метаболизма или активного транспорта. Если их терапевтический эффект имеет большое значение для пациента и коррекция дозы на основе контроля эффективности или концентрации в плазме сделать не так просто, приема этих лекарственных средств следует избегать или применять их с осторожностью. Предполагается, что риск повреждения печени после приема парацетамола выше у пациентов, которым одновременно вводили индукторы ферментов. К группе лекарственных средств, которые могут взаимодействовать с препаратом, относятся, не ограничиваясь: анальгетики (например, фентанил, трамадол); антибиотики (например, кларитромицин, доксициклин); противогрибковые агенты (например, кабезитаксел); антигипертензивные (например, карбамазепин, клозапамин, фенитоин, примидон, валпролевая кислота); нейролептики (например, галоперидол); антикоагулянты (например, аценокумарол, варфарин, клопаридин); бета-блокаторы (например, бисопролол, пропранолол); блокаторы кальциевых каналов (например, дилтиазем, фелодипин, нифедипин, верапамил); сердечные гликозиды (например, дигоксин); кортикостероиды (например, дексаметазон, преднизолон); антивирусные препараты для лечения ВИЧ-инфекции (например, индинавир, ритонавир); противораковые средства (например, диазепам, мидазолам, зоплицем); иммуносупрессанты (например, такролимус); ингибиторы протонной помпы (например, омега-3); статины; метаболизируемые с участием фермента CYP3A4 (например, аторвастатин, симvastатин); тиреоидные средства (например, левотироксин). Все индукционные возможности энзалаутамида могут проявиться приблизительно через 1 месяц после начала лечения, после достижения стабильной плазменной концентрации энзалаутамида, хотя некоторые индукционные эффекты могут стать заметными и раньше. У пациентов, принимающих лекарственные препараты, которые являются субстратами ферментов CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 или UGT1A1, следует оценивать возможное снижение фармакологического воздействия (или увеличение воздействия в случае образования активных метаболитов) в течение первого месяца лечения энзалаутамидом и соответствующим образом корректировать дозу. Учитывая длительный период полувыведения энзалаутамида (5-8 суток), влияние на образование ферментов может сохраняться в течение одного месяца и более после прекращения применения энзалаутамида. При прекращении лечения энзалаутамидом может потребоваться постепенное снижение дозы сопутствующих лекарственных средств. Субстраты CYP2C8 и CYP3A4. Энзалаутамид (160 мг один раз в день) не вызывает клинически значимых изменений в AUC или Cmax кофеина (субстрат CYP1A2) или пилотизамина (субстрат CYP2C8). AUC спиглитазона увеличилась на 20%, в то время как Cmax снизилась на 18%. AUC и Cmax кофеина снижались на 11% и 4% соответственно. Если субстраты CYP2C8 или CYP1A2 применяют совместно с энзалаутамидом, коррекция дозы не требуется. Субстраты P-гликопروتена. Данные in vitro показывают, что энзалаутамид может быть ингибитором аффинного транспортера P-гликопروتена. Действие энзалаутамида на субстраты P-гликопротена in vivo не оценивали, однако в условиях клинического применения энзалаутамид может быть индуктором P-гликопротена через активацию ядерного претран-рецептора (преган-Х-рецептор). Лекарственные препараты с узким терапевтическим диапазоном, являющиеся субстратами для P-гликопротена (например, колицин, дабигатран этексилат, дигоксин), при одновременном применении с энзалаутамидом следует применять с осторожностью, а для поддержания оптимальной концентрации в плазме могут потребоваться коррекция дозы. Субстраты белков резистентности рака молочной железы (BCRP), белков множественной лекарственной резистентности 2 (MRP2), транспортеры органических анионов человека 3 типа (OAT3) и транспортера органических катионов человека 1 (OCT1). На основе данных лабораторных исследований, нельзя исключить ингибирования BCRP и MRP2 (в кишечнике), а также транспортеров органических анионов человека 3 типа (OAT3) и транспортеров органических катионов человека 1 (OCT1) (системного). Теоретически, индукция этих транспортеров также возможна, и суммарный эффект в настоящее время неизвестен. Препараты, удлиняющие интервал QT. В связи с тем, что андрогендепривационная терапия может удлинить интервал QT, должно быть тщательно оценено одновременное применение Кстанди вместе с препаратами, удлиняющими интервал QT, а также препаратами, которые могут вызывать возникновение желудочковой тахикардии типа «пируэт», такими как антиаритмические препараты класса IA (например, хинидин, дизопирамид) или класса III (например, амидонор, соталол, дофетилид, ибутирид), метадон, моксифлоксацин, нейролептики и др. Влияние пищи на прием энзалаутамида. Прием пищи не имеет клинически значимого влияния на степень всасывания энзалаутамида. В клинических исследованиях Кстанди применяли независимо от приема пищи. **Особые указания.** Риск развития судорог. Применение энзалаутамида было связано с явлениями судорог (см. раздел «Побочное действие»). Решение о продолжении терапии у пациентов с судорогами должно рассматриваться индивидуально в каждом конкретном случае. Синдром задней обратной энцефалопатии. В ходе применения пациентами препарата Кстанди были зарегистрированы редкие сообщения о развитии синдрома задней обратной энцефалопатии (PRES). Синдром задней обратной энцефалопатии – это редкое обратимое неврологическое заболевание, которое может характеризоваться быстро развивающимися симптомами, такими как судороги, головная боль, спутанность сознания, слепота и другие зрительные и неврологические расстройства, сопровождаемые или несомпроваждаемые гипертензией. Диагноз синдрома задней обратной энцефалопатии должен быть подтвержден результатами томографии головного мозга, лучше всего результатами МРТ. Рекомендуется прекратить прием препарата Кстанди при подтвержденном диагнозе. Одновременное применение с другими лекарственными средствами. Энзалаутамид является мощным индуктором ферментов и может привести к снижению эффективности многих часто используемых лекарственных средств. Поэтому, начиная лечение энзалаутамидом, необходимо провести анализ сопутствующих лекарственных средств. Следует избегать одновременного применения энзалаутамида с лекарственными средствами, которые являются чувствительными субстратами многих метаболизирующих ферментов или транспортеров, если их терапевтическое воздействие имеет большое значение для пациента, а также если на основании контроля эффективности или концентрации в плазме невозможно скорректировать дозу. Следует избегать одновременного применения с варфарином и кумарин-подобными антикоагулянтами. Если Кстанди используется совместно с антикоагулянтом, который метаболизируется ферментом CYP2C9 (например, варфарин или аценокумарол), требуется дополнительный контроль международного нормализованного отношения (МНО). Почечная недостаточность. С осторожностью следует назначать пациентам с тяжелой почечной недостаточностью, так как действие энзалаутамида у этой группы пациентов не изучено. Тяжелая печеночная недостаточность. У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью наблюдается увеличение периода полувыведения лекарственного средства, что, возможно, связано с увеличением распределения в тканях. Клиническая значимость этого наблюдения остается неизвестной. Тем не менее, может потребоваться длительное время для достижения стабильных концентраций, и может быть увеличено время до достижения максимального фармакологического эффекта, а также время до начала и снижения индукции ферментов (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия»). Недавно перенесенные сердечные-сосудистые заболевания. В исследовании III фазы не были включены пациенты, которые недавно перенесли инфаркт миокарда (в течение последних 6 месяцев) или страдают нестабильной стенокардией (в течение последних 3 месяцев), сердечной недостаточностью класса III или IV по шкале Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA), за исключением пациентов с фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) более 45%, брадикардией или неконтролируемой артериальной гипертензией. Это необходимо принять во внимание при назначении Кстанди таким пациентам. Андрогендепривационная терапия может удлинить интервал QT. У пациентов с наличием удлиненного интервала QT или с предраспологающими факторами и у пациентов, получающих сопутствующую терапию препаратами, которые могут удлинить интервал QT, врач перед назначением Кстанди должен оценить соотношение пользы и риска, включая возможность возникновения желудочковой тахикардии типа «пируэт». Применение с химиотерапией. Безопасность и эффективность одновременного применения Кстанди с цитотоксической химиотерапией не установлена. Одновременное назначение энзалаутамида не имеет клинически значимого эффекта на фармакокинетику доцетаксела, вводимого внутривенно, однако увеличение частоты нейтропении, вызванной приемом доцетаксела, нельзя исключить. Вспомогательные вещества. Кстанди содержит сорбитол (E420). Пациентам с редкой наследственной непереносимостью фруктозы не следует принимать этот лекарственный препарат. Реакции гиперчувствительности. При применении энзалаутамида наблюдались аллергические реакции, которые проявлялись симптомами, включая, но не ограничиваясь, отек лица, отек языка, отек губ, отек глотки и сыпь (см. раздел «Побочное действие»). При появлении указанных симптомов следует прекратить применение препарата и обратиться за медицинской помощью. Контрацепция для мужчин и женщин. Нет данных, присутуют ли энзалаутамид или его метаболиты в сперме. Если пациент имеет сексуальный контакт с беременной женщиной, во время и в течение 3 месяцев после лечения энзалаутамидом, требуется использование презерватива. Если пациент имеет сексуальный контакт с женщиной детородного возраста, необходимо использовать презерватив наряду с другими эффективными методами контрацепции во время и в течение 3 месяцев после лечения. Исследования на животных показали репродуктивную токсичность препарата.



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ



ТЕПЕРЬ ОДОБРЕН ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ГОРМОНОЧУВСТВИТЕЛЬНОГО РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (МГЧРПЖ)¹

Если у вашего пациента МГЧРПЖ или КРРПЖ¹...

**Нет причины ждать.
НАЧНИТЕ ЛЕЧЕНИЕ
ПРЕПАРАТОМ КСТАНДИ.**



КСТАНДИ — первый и единственный* зарегистрированный в РФ лекарственный препарат, одобренный для лечения 3 типов распространённого рака предстательной железы — МГЧРПЖ, нМКРРПЖ и мКРРПЖ¹

Применение КСТАНДИ у больных РПЖ изучено в шести рандомизированных контролируемых клинических исследованиях²⁻⁴

По данным клинических исследований^{3,4}, назначение КСТАНДИ достоверно увеличивало общую выживаемость пациентов с МГЧРПЖ и КРРПЖ

*По данным www.grfs.rosminzdrav.ru по состоянию на сентябрь 2020 г. **МГЧРПЖ** – метастатический гормоночувствительный рак предстательной железы; **МКРРПЖ** – метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы; **КРРПЖ** – кастрационно-резистентный рак предстательной железы; **нМКРРПЖ** – неметастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы. **Ссылки:** 1. Инструкция по применению лекарственного препарата Кстанди (ЛП-003605 от 04.05.2016). С инструкцией можно ознакомиться на www.grfs.rosminzdrav.ru 2. Armstrong A.J., Szmulewitz R.Z., Petrylak D.P., et al. ARCHES: a randomized, phase III study of androgen deprivation therapy with enzalutamide or placebo in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. J. Clin. Oncol. (Epub) 07-22-2019. 3. Sternberg C.N. Enzalutamide, an oral androgen receptor inhibitor for treatment of castration-resistant prostate cancer. Future Oncol. 2019 May; 15(13): 1437–1457. 4. Davis L.D., Martin A.J., Stockler M.R., et al; ENZAMET Trial Investigators and the Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group. Enzalutamide with standard first-line therapy in metastatic prostate cancer. N. Engl. J. Med. 2019; 381(2): 121–31.

Информация предназначена для специалистов здравоохранения.

АО «Астеллас Фарма», 109147, Москва, ул. Марксистская, д. 16, тел. +7(495) 737-07-56 XTD_2020_0049_RU_OCT_2020_2000_АБВпресс



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ