|  |  |
| --- | --- |
| **БРОШЮРА ИССЛЕДОВАТЕЛЯ** | |
|  |  |
| **Код продукта:** | DT-ENZ (L021145) |
| **МНН:** | энзалутамид |
| **Торговое название** | ЭНЗАЛУТАМИД |
| **Лекарственная форма:** | Капсулы |
| **Показание:** | Кастрационно-резистентный рак предстательной железы (как с метастатическим, так и с неметастатическим заболеванием), метастатический гормоночувствительный рак предстательной железы |
| **Идентификационный номер протокола клинического исследования:** | CL021145247 |
| **Дата и номер версии:** | 1.0 от 20-мая-2024 г. |
| **Дата окончания сбора данных:** | 30-янв-2024 г. |
| **Заменяет предыдущую версию:** | Не применимо |
| **Наименование/имя и адрес спонсора (монитора) клинического исследования:** | АО «Р-Фарм», Россия  Юридический адрес: 123154, Москва, ул. Берзарина, д. 19, корп. 1.  Тел.: +7 (495) 956-79-37, факс: +7 (495) 956-79-38.  Эл. почта: info@rpharm.ru |
| **Ф.И.О., должность, адрес и номер телефона назначенного спонсором медицинского эксперта по данному исследованию:** | **Отпущенникова Мария Викторовна**  Медицинский монитор Отдела локальных клинических исследований Департамента доклинической и клинической разработки Медицинской дирекции АО «Р-Фарм» (ГК «Р-Фарм»)  Адрес: Россия, 123154, Москва, Ленинский проспект, д.111, к.1.  Тел.: +7 (967) 532-86-43.  Эл. почта: mv.otpuschennikova@rpharm.ru |
| Информация, указанная в данном документе, является конфиденциальной и предназначена для исследователей, членов этических комитетов, а также сотрудников органов здравоохранения. Запрещено передавать данную информацию третьим лицам без предварительного разрешения компании АО «Р-Фарм», кроме тех случаев, когда это необходимо для получения согласия пациентов на участие в исследовании. | |

# СОДЕРЖАНИЕ

[СОДЕРЖАНИЕ 2](#_Toc167115500)

[ЛИСТ СОГЛАСОВАНИЯ 4](#_Toc167115501)

[СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 5](#_Toc167115502)

[ИСТОРИЯ ДОКУМЕНТА 8](#_Toc167115503)

[РЕЗЮМЕ 9](#_Toc167115504)

[1. ВВЕДЕНИЕ 12](#_Toc167115505)

[1.1. Химическое название 12](#_Toc167115506)

[1.2. Международное непатентованное название 12](#_Toc167115507)

[1.3. Торговое название 12](#_Toc167115508)

[1.4. Активные ингредиенты 12](#_Toc167115509)

[1.5. Фармакологическая группа 12](#_Toc167115510)

[1.6. Код по АТХ 12](#_Toc167115511)

[1.7. Обоснование для изучения исследуемого препарата 12](#_Toc167115512)

[1.7.1. Общие сведения о заболевании 12](#_Toc167115513)

[1.7.2. Существующие варианты терапии 13](#_Toc167115514)

[1.7.3. Вводная информация по исследуемой терапии 14](#_Toc167115515)

[1.8. Ожидаемые показания к применению 15](#_Toc167115516)

[Список литературы 15](#_Toc167115517)

[2. ФИЗИЧЕСКИЕ, ХИМИЧЕСКИЕ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА 17](#_Toc167115518)

[2.1. Описание свойств исследуемого препарата 17](#_Toc167115519)

[2.1.1. Химическая формула 17](#_Toc167115520)

[C21H16F4N4O2S 17](#_Toc167115521)

[2.1.2. Структурная формула 17](#_Toc167115522)

[2.1.3. Физико-химические и фармацевтические свойства 18](#_Toc167115523)

[2.2. Лекарственная форма 18](#_Toc167115524)

[2.2.1. Название лекарственной формы 18](#_Toc167115525)

[2.2.2. Описание лекарственной формы 18](#_Toc167115526)

[2.2.3. Состав лекарственной формы 18](#_Toc167115527)

[2.2.4 Форма выпуска 20](#_Toc167115528)

[2.3 Правила хранения и обращения 20](#_Toc167115529)

[2.3.1 Условия хранения и транспортировки 20](#_Toc167115530)

[2.3.2. Срок годности 20](#_Toc167115531)

[2.3.3. Правила по обращению с препаратом 20](#_Toc167115532)

[3. РЕЗУЛЬТАТЫ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ 21](#_Toc167115533)

[Введение и резюме 21](#_Toc167115534)

[3.1 Доклиническая фармакология 23](#_Toc167115535)

[3.1.1. Механизм действия 23](#_Toc167115536)

[3.1.2. Первичная фармакодинамика 23](#_Toc167115537)

[3.1.3. Вторичная фармакодинамика 25](#_Toc167115538)

[3.1.4. Фармакологическая безопасность 25](#_Toc167115539)

[3.1.5. Фармакодинамические лекарственные взаимодействия 28](#_Toc167115540)

[3.2. Доклиническая фармакокинетика 28](#_Toc167115541)

[3.2.1. Всасывание 28](#_Toc167115542)

[3.2.2. Распределение 29](#_Toc167115543)

[3.2.3. Связывание с белками плазмы 29](#_Toc167115544)

[3.2.4. Метаболизм 29](#_Toc167115545)

[3.2.5. Выведение 29](#_Toc167115546)

[3.2.6. Фармакокинетические лекарственные взаимодействия 30](#_Toc167115547)

[3.3. Токсикологические исследования 30](#_Toc167115548)

[3.3.1. Токсичность при однократном введении 30](#_Toc167115549)

[3.3.2. Токсичность при многократном введении 31](#_Toc167115550)

[3.3.3. Генотоксичность 33](#_Toc167115551)

[3.3.4. Канцерогенность 34](#_Toc167115552)

[3.3.5. Репродуктивная и онтогенетическая токсичность 35](#_Toc167115553)

[3.3.6. Токсикокинетика 36](#_Toc167115554)

[3.3.7. Местная переносимость 37](#_Toc167115555)

[3.3.8. Другие исследования токсичности 37](#_Toc167115556)

[Список литературы 39](#_Toc167115557)

[4. ДЕЙСТВИЕ У ЧЕЛОВЕКА 39](#_Toc167115558)

[Введение и резюме 39](#_Toc167115559)

[4.1. Фармакокинетика и фармакодинамика у человека 41](#_Toc167115560)

[4.1.1. Фармакокинетика 41](#_Toc167115561)

[4.1.2. Фармакодинамика у человека 51](#_Toc167115562)

[4.2. Безопасность и эффективность 52](#_Toc167115563)

[4.2.1. Клиническая эффективность 52](#_Toc167115564)

[4.2.2. Клиническая безопасность 67](#_Toc167115565)

[Список литературы 69](#_Toc167115566)

[5. ОБСУЖДЕНИЕ ДАННЫХ И ИНСТРУКЦИИ ДЛЯ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ 71](#_Toc167115567)

[5.1. Обсуждение данных доклинических исследований 71](#_Toc167115568)

[5.2. Обсуждение данных клинических исследований 74](#_Toc167115569)

[5.3. Инструкции для исследователя 77](#_Toc167115570)

[5.3.1. Показания к применению 77](#_Toc167115571)

[5.3.2. Противопоказания 78](#_Toc167115572)

[5.3.3. Применение при беременности и в период грудного вскармливания 78](#_Toc167115573)

[5.3.4. Способ применения и дозы 79](#_Toc167115574)

[5.3.5. Побочное действие 80](#_Toc167115575)

[5.3.6. Передозировка 82](#_Toc167115576)

[5.3.7. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия 82](#_Toc167115577)

[5.3.8. Особые указания 85](#_Toc167115578)

[5.3.9. Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами 87](#_Toc167115579)

[6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ 89](#_Toc167115580)

[ПРИЛОЖЕНИЯ 90](#_Toc167115581)

**ЛИСТ СОГЛАСОВАНИЯ**

к версии № 1.0 от 20 мая 2024 г. Брошюры исследователя по препарату DT-ENZ (МНН: энзалутамид), капсулы, 40 мг (получатель РУ: АО «Р-Фарм», Россия; производитель: Intas Pharmaceuticals Ltd, Индия), являющегося воспроизведенным препаратом по отношению к оригинальному препарату Кстанди (МНН: энзалутамид), капсулы, 40 мг (владелец РУ: Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нидерланды; производитель: Каталент Фарма Солюшнс ЛЛС, США).

**Заявляемые показания:**

* Кастрационно-резистентный рак предстательной железы (КРРПЖ).
* Метастатический гормоночувствительный рак предстательной железы (мГЧРПЖ).

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

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

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

# СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

|  |  |
| --- | --- |
| ААТ | антиандрогенная терапия |
| НЯ | нежелательное явление |
| НЯФЛ | нежелательное явление на фоне лечения |
| ЩФ | щелочная фосфатаза |
| АЛТ | аланинаминотрансфераза |
| ANZUP | Австралийско-новозеландская группа по изучению урогенитального рака и рака предстательной железы (Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group) |
| АР | андрогенный рецептор |
| AR+ | позитивная по рецептору андрогена [опухоль] |
| АСТ | аспартатаминотрансфераза |
| AUC | площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени |
| AUC24h | площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени с момента времени 0 до 24 часов после введения препарата |
| AUCinf | площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени с момента времени 0 после введения препарата до бесконечности |
| AUCtau | площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени в период применения препарата |
| анти-VEGF | антитела к фактору роста эндотелия сосудов |
| BCRP | белок устойчивости рака молочной железы (Breast Cancer Resistance Protein) |
| BICR | независимая централизованная оценка в слепом режиме (Blinded Independent Central Review) |
| BPI | краткий опросник оценки боли (Brief Pain Inventory Short Form) |
| ЧКУ | частота клинического улучшения |
| ЧКУ16 | частота клинического улучшения на сроке 16 недель |
| ЧКУ24 | частота клинического улучшения на сроке 24 недели |
| ДИ | доверительный интервал |
| CLCR | клиренс креатинина |
| Cmax | максимальная концентрация в плазме |
| Cmin | минимальная концентрация в плазме |
| ЦНС | центральная нервная система |
| ПО | полный ответ |
| КРРПЖ | кастрационно-резистентный рак предстательной железы |
| CYP | система цитохрома P450 |
| ЛВ | лекарственное взаимодействие |
| ДГТ | дигидротестостерон |
| КМД | Комитет по мониторингу данных |
| ДО | длительность ответа |
| Dx- | недиагностированный (diagnostic-negative) |
| Dx+ | диагностированный (diagnostic-positive) |
| ЭКГ | электрокардиограмма |
| ECOG | Восточная объединенная онкологическая группа США (Eastern Cooperative Oncology Group) |
| EORTC | Европейская организация по исследованию и лечению рака (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) |
| Опросник EQ‑5D | Европейская шкала оценки качества жизни по пяти аспектам (European Quality of Life‑Five Domain Scale) |
| ER | эстрогеновый рецептор |
| ER- | негативная по рецептору эстрогена [опухоль] |
| ER+ | позитивная по рецептору эстрогена [опухоль] |
| FACT-P | Шкала функциональной оценки противораковой терапии — рак предстательной железы (Functional Assessment of Cancer Therapy - Prostate) |
| FAS | вся анализируемая выборка (full analysis set) |
| ГАМК | гамма-аминомасляная кислота |
| HBV | вирус гепатита B |
| ГЦК | гепатоцеллюлярная карцинома |
| hCES | рекомбинантные человеческие ферменты-карбоксилэстеразы (Human Recombinant Carboxylesterases) |
| HER2 | рецептор человеческого эпидермального фактора роста 2 типа (Human Epidermal Growth Factor Receptor) |
| HER2- | негативная по HER2 [опухоль] |
| HER2+ | позитивная по HER2 [опухоль] |
| hERG | ген специфических калиевых каналов сердца человека (human ether-à-go-go related gene) |
| ОР | отношение рисков |
| IAC | Независимый экспертный комитет (Independent Adjudication Committee) |
| БИ | Брошюра исследователя |
| IC50 | концентрация, обеспечивающая половину от максимального ингибирования (полумаксимальная ингибирующая концентрация) |
| ICR | независимая централизованная оценка (Independent Central Review) |
| IGF | инсулиноподобный фактор роста (Insulin-Like Growth Factor) |
| ИГХ | иммуногистохимический анализ |
| ИБС | ишемическая болезнь сердца |
| ККМГ | каприлокапроилмакроголглицериды |
| МНО | международное нормализованное отношение |
| ITT | выборка «по назначенному лечению» (Intent-To-Treat) |
| Ki | константа ингибирования |
| ЛДГ | лактатдегидрогеназа |
| РГЛГ | рилизинг-гормон лютеинизирующего гормона |
| мКРРПЖ | метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы |
| мКЧРПЖ | метастатический кастрационно-чувствительный рак предстательной железы |
| ВБМ | выживаемость без метастазирования |
| мГЧРПЖ | метастатический гормон-чувствительный рак предстательной железы |
| MRP | протеин, связанный с множественной лекарственной устойчивостью (Multidrug Resistance-Associated Protein) |
| МПД | максимальная переносимая доза |
| нмКРРПЖ | неметастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы |
| NSAA | нестероидный антиандогенный препарат (Nonsteroidal Antiandrogen) |
| OAT | белок-переносчик органических анионов (Organic Anion Transporter) |
| OATP | полипептидный переносчик органических анионов (Organic Anion Transporting Polypeptide) |
| OCT | белок-переносчик органических катионов (Organic Cation Transporter) |
| ОЧО | общая частота ответа |
| ОВ | общая выживаемость |
| PCWG2 | Рабочая группа 2 по клиническим исследованиям рака предстательной железы (Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2) |
| ПЗ | прогрессирование заболевания |
| ВБП | выживание без прогрессирования заболевания |
| P-gp | P-гликопротеин |
| PgR | прогестероновый рецептор (Progesterone Receptor) |
| PgR+ | позитивная по рецептору прогестерона [опухоль] |
| ЧО | частичный ответ |
| СЗОЭ | синдром задней обратимой энцефалопатии |
| ПСА | простатический специфический антиген |
| QLQ | Опросник для оценки качества жизни (Quality of Life Questionnaire) |
| КЖ | качество жизни |
| QTcF | интервал QT, скорректированный с использованием формулы Фредеричиа |
| RECIST | Критерии оценки ответа при солидных опухолях (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) |
| рВБП | рентгенологически подтвержденная выживаемость без прогрессирования заболевания |
| СНЯ | серьезное нежелательное явление |
| СНР | серьезная нежелательная реакция |
| SMQ | стандартизованный запрос по терминам MedDRA (Standardized MedDRA Query) |
| SSC | подсчет импульсов в твердой фазе (solid scintillation counting) |
| t1/2 | конечный период полувыведения |
| НЯФЛ | нежелательное явление, возникшее на фоне лечения |
| Tg | трансгенный (transgenic) |
| ТНРМЖ | трижды негативный рак молочной железы |
| ВПЗ | время до прогрессирования заболевания |
| ВдО | время до ответа на лечение |
| УДФГТ | уридин-5'-дифосфат-глюкуронозилтрансфераза |
| ВГН | верхняя граница нормы |
| V/F | кажущийся объем распределения |
| WH | [крысы линии] Wistar Hannover |

# ИСТОРИЯ ДОКУМЕНТА

|  |  |
| --- | --- |
| **Версия** | **Описание изменений** |
| 1.0 от 20-мая-2024 г. | Исходная версия. |

# РЕЗЮМЕ

Андрогенный рецептор (АР) является известной целью при лечении рака предстательной железы, поскольку рост этой опухоли зависит от андрогенов. Исключение или блокирование андрогенного воздействия было основой лечения на протяжении более 6 десятилетий при метастатическом заболевании или при рецидивах рака предстательной железы после лечения первичной опухоли. Кроме того, экспрессию AР отмечали при различных вариантах рака молочной железы, и накапливающиеся данные позволяют предполагать, что росту раковых опухолей молочной железы может способствовать AР.

Энзалутамид – пероральный ингибитор андрогеновых рецепторов, блокирующий несколько этапов сигнального пути андрогеновых рецепторов и не обладающий агонистической активностью при кастрационно-резистентном раке предстательной железы. В первых фармакологических экспериментах энзалутамид конкурентно ингибировал андроген-индуцированную активацию рецепторов (связывание андрогенов с рецепторами андрогенов в цитозоле), ингибировал ядерную транслокацию активированных андрогеновых рецепторов и ингибировал связь активированных андрогеновых рецепторов с хроматином, даже в условиях сверхэкспрессии андрогеновых рецепторов и в клетках рака простаты, устойчивых к антиандрогенам. Последствия ингибирования андрогеновых рецепторов с помощью энзалутамида включают снижение экспрессии андрогензависимых генов, уменьшение роста клеток рака простаты, индукцию гибели раковых клеток и регрессию опухоли. В отличие от других антиандрогенов, энзалутамид обладает незначительной агонистической активностью в отношении AР или вообще не проявляет ее.

Эффективность и безопасность применения энзалутамида у больных метастатическим КРРПЖ (мКРРПЖ) после предшествующей химиотерапии доцетакселом впервые доказана в 2012 г., когда были представлены результаты крупного рандомизированного клинического исследования 3 фазы AFFIRM. По результатам данного исследования 31 августа 2012 г. энзалутамид был зарегистрирован в США для лечения больных мКРРПЖ, которые ранее получали доцетаксел, и впоследствии показание было расширено – для использования у любых мужчин, страдающих КРРПЖ. Однако протокол AFFIRM не включал пациентов из России, что явилось причиной невозможности регистрации в России данного показания энзалутамида и длительной недоступности этого препарата, широко применявшегося в США и Европе. После завершения многоцентрового открытого несравнительного исследования 2 фазы NCT02124668, целью которого было подтверждение безопасности энзалутамида в популяции пациентов из Восточной Европы, с 2016 г. энзалутамид зарегистрирован и применяется в клинической практике в России. В декабре 2019 г. энзалутамид был одобрен в США для лечения гормоночувствительного рака предстательной железы (мГЧРПЖ). В настоящее время энзалутамид одобрен в более чем 100 странах.

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

Клиническая разработка продолжается для других показаний при раке предстательной железы; программы разработки применения при раке молочной железы и гепатоцеллюлярной карциноме были прекращены по результатам этих исследований, хотя некоторые пациенты все еще участвуют в продолжающихся исследованиях. По состоянию на 2021 г. более 9000 больных раком предстательной железы, более 400 больных раком молочной железы, более 100 больных ГЦК и более 300 лиц в отсутствие известного рака, включая здоровых мужчин и лиц с печеночной недостаточностью, получили по меньшей мере 1 дозу энзалутамида. Во всех исследованиях по программе разработки энзалутамида с участием больных раком предстательной железы после завершения исходного исследования или завершения основного анализа участникам предлагают продолжать лечение энзалутамидом в открытом режиме. Пациентам, участвующим в программе благотворительного использования, предложен переход на имеющийся в продаже энзалутамид.

Фармакокинетику и метаболизм энзалутамида оценивали у более чем 2500 больных раком предстательной железы и у более чем 200 лиц, включая здоровых мужчин и лиц с легкой, умеренной или тяжелой печеночной недостаточностью. Индивидуальные суточные дозы препарата при этом варьировали от 30 до 600 мг.

После перорального приема энзалутамида у больных КРРПЖ медиана времени достижения максимальных концентраций энзалутамида в плазме составляла 1 час, а средний конечный период полувыведения составлял 5,8 суток. Равновесное состояние энзалутамида достигалось к 28-му дню, а коэффициент кумуляции составил 8,3. В равновесном состоянии энзалутамид в диапазоне доз от 30 до 360 мг/сут показывал примерно пропорциональную дозе фармакокинетику. В исследовании по изучению баланса массы и биотрансформации у здоровых добровольцев мужского пола показано, что элиминация энзалутамида в первую очередь обусловлена печеночным метаболизмом. Результаты исследования по влиянию пищи показали, что пища не оказывает клинически значимого влияния на AUC энзалутамида или *N*-дезметилэнзалутамида, поэтому энзалутамид можно принимать независимо от приема пищи.

Эффективность применения энзалутамида у больных раком предстательной железы оценивали в 26 клинических исследованиях. В 2 опорных, рандомизированных, плацебо-контролируемых исследованиях фазы 3 (PREVAIL и AFFIRM) с участием мужчин, страдающих мКРРПЖ, лечение энзалутамидом показало статистически значимое преимущество над применением плацебо по нескольким клинически значимым конечным точкам, таким как ОВ, рВБП, время до первого явления костного осложнения, время до прогрессирования по результатам оценки ПСА, частота ответа по ПСА, наилучший общий ответ по оценке мягких тканей и качества жизни при использовании FACT-P. В обоих исследованиях фазы 3 с участием больных мКРРПЖ (PREVAIL и AFFIRM) при оценке ОР лечение энзалутамидом во всех заранее выделенных подгруппах превосходило контроль по показателю ОВ. Существенная польза по показателю ОВ наблюдалось, несмотря на существенно большее и раннее использование в группах плацебо методов последующей терапии с известным положительным влиянием на выживаемость больных раком предстательной железы. В исследовании PREVAIL на сроке 5 лет наблюдалось статистически значимое увеличение времени ОВ у получавших энзалутамид, по сравнению с ОВ в группе плацебо (ОР = 0,835, 95%-й ДИ: 0,751, 0,928; p = 0,0008; медиана: 35,5 и 31,4 месяца соответственно). Показатель 5-летней ОВ в группе энзалутамида составил 26 % против 21 % в группе плацебо, несмотря на то, что в группе плацебо 28 % участников перешли на лечение энзалутамидом и имела место высокая частота использования последующей противоопухолевой терапии по поводу рака предстательной железы. Значительный эффект лечения, выявленный в более ранних анализах, сохранялся. Результаты этого исследования сформировали базу для первоначальной регистрации применения препарата для лечения больных мКРРПЖ, которые ранее получали доцетаксел.

Учитывая масштаб программы разработки на сегодняшний день и разнообразие выборок, включенных в клинические исследования, безопасность энзалутамида была хорошо охарактеризована. Анализ объединенных данных 5 исследований Фазы 3 (PROSPER, ARCHES, AFFIRM, PREVAIL и Asian PREVAIL) показал, что в группе энзалутамида наиболее частыми нежелательными явлениями на фоне лечения (НЯФЛ) (отмеченными у ≥ 10% пациентов) были утомляемость, боль в спине, тошнота, приливы, запор, артралгия, снижение аппетита, диарея, гипертензия, астения, падение, боль в конечности, скелетно-мышечная боль и головная боль. Связанными с препаратом НЯФЛ, зарегистрированными в группе энзалутамида у ≥ 5% пациентов, были утомляемость (24,1% в группе энзалутамида и 14,1% в группе плацебо), приливы (14,0% и 8,7%), тошнота (11,7% и 10,4%), снижение аппетита (8,2% и 5,5%), астения (7,4% и 4,4%), диарея (5,6% и 4,4%) и гипертензия (5,6% и 2,0%). Частота приведших к смерти НЯФЛ была в объединенных группах энзалутамида и плацебо низкой (соответственно 4,8% и 2,8%); кроме того, в обеих группах отмечалась сопоставимая скорректированная частота событий для серьезных НЯФЛ. Частота НЯФЛ, приведших к окончательной отмене исследуемого препарата, была близкой: 17,2% в объединенной группе энзалутамида и 16,1% в группе плацебо. Частота НЯФЛ, приведших к снижению дозы, составила 5,6% в объединенной группе энзалутамида Объединенные данные по безопасности из исследований Фазы 3 подтверждают, что нежелательными явлениями, представляющими особый интерес (НЯОИ), при применении энзалутамида являются конвульсии/судороги, когнитивные нарушения и расстройства памяти, явления, связанные с утомляемостью, нейтропения/снижение числа нейтрофилов, падения, переломы и гипертензия.

НЯФЛ 3-й степени тяжести или выше возникли у 46,3 % участников в группе энзалутамида и у 35,7 % в группе плацебо. Наиболее часто встречающиеся НЯФЛ ≥ 3-й степени тяжести: артериальная гипертензия, повышенная утомляемость, сдавливание спинного мозга, пневмония, астения, ухудшение общего физического состояния, падение и обморок.

DT-ENZ, капсулы, 40 мг - воспроизведенный препарат энзалутамида, разработанный партнером АО «Р-Фарм» - Intas Pharmaceuticals Ltd, Индия. Он полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего вещества, лекарственной форме и дозировке референтному препарату энзалутамид Кстанди (владелец РУ - Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нидерланды), имея минимальные отличия в качественном и количественном составе некоторых вспомогательных веществ. В Российской Федерации держателем РУ будет выступать АО «Р-Фарм», Россия. Также планируется трансфер технологии производства данного препарата на производственную площадку АО «Р-Фарм» в России.

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

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

# 1. ВВЕДЕНИЕ

## 1.1. Химическое название

4-{3-[4-циано-3-(трифторметил)фенил]-5,5-диметил-4-оксо-2-сульфанилиденимидазолидин-1-ил}-2-фтор-N-метилбензамид, C21H16F4N4O2S

## 1.2. Международное непатентованное название

Энзалутамид

## 1.3. Торговое название

Торговое название – ЭНЗАЛУТАМИД.

Внутреннее название – DT-ENZ.

Код продукта – L021145 (Flex).

## 1.4. Активные ингредиенты

Действующее вещество – энзалутамид.

## 1.5. Фармакологическая группа

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

## 1.6. Код по АТХ

L02BB04

## Обоснование для изучения исследуемого препарата

### 1.7.1. Общие сведения о заболевании

В мире рак предстательной железы занимает второе место по заболеваемости и шестое место по смертности от рака у мужчин [1]. Показатели смертности от рака предстательной железы снижались с начала 1990-х годов, что связывали с улучшением выявления и лечения, хотя в период с 2013 по 2015 гг. эти показатели стабилизировались [2]. В 2020 г. было диагностировано 1 414 259 новых случаев и 375 304 человек умерли от рака предстательной железы в 185 странах [3]. При раке предстательной железы гормональная терапия включает хирургическую или медикаментозную кастрацию. Опухоли, которые прогрессируют, несмотря на кастрационный уровень тестостерона в крови, считаются кастрационно-резистентными. Несмотря на раннюю чувствительность этих опухолей к гормональным тактикам лечения, прогрессирование в кастрационно-резистентную форму, как правило, представляет собой переход к летальному состоянию заболевания, которое в большинстве случаев заканчивается смертельным исходом. Медиана выживаемости пациентов с кастрационно-резистентным заболеванием составляет около 1-2 лет [4,5]. Несмотря на низкие или даже необнаруживаемые уровни андрогена у этих пациентов, имеющиеся данные позволяют предположить, что обусловленный АР сигнальный путь остается активным и что такие опухоли продолжают реагировать на варианты лечения, направленные на ось сигнализации AР.

Лечение больных мКРРПЖ за последние 5 лет быстро развивалось. Несмотря на недавние достижения, все еще необходимы дополнительные варианты лечения для дальнейшего улучшения клинических результатов у больных прогрессирующим метастатическим раком предстательной железы. Цели лечения в этой группе пациентов включают продление ОВ, минимизацию осложнений, связанных с заболеванием и лечением, и поддержание КЖ пациентов.

### 1.7.2. Существующие варианты терапии

Результаты клинических исследований и изучения молекулярных профилей прогрессирующих опухолей простаты показывают, что рецептор андрогенов остается функциональным и что опухоли должны отвечать на тактики, направленные на сигнальную ось андрогеновых рецепторов. Сверхэкспрессия андрогеновых рецепторов регистрируется более чем в 50 % образцов кастрационно-резистентного рака предстательной железы и, предположительно, способствует прогрессированию опухоли [6,7]. Одобренные в настоящее время антиандрогены, включая бикалутамид и флутамид, способны агонизировать или стимулировать сигнализацию андрогеновых рецепторов в условиях их сверхэкспрессии, тем самым усиливая или ускоряя рост кастрационно-резистентных опухолей [8,9]. Снижение уровня простатспецифического антигена (ПСА) в сыворотке крови, наблюдаемое у некоторых пациентов после прекращения приема этих препаратов, соответствует агонистическому эффекту («синдром отмены антиандрогенов»).

В клинической практике лечение распространенного рака предстательной железы ограничивается развитием резистентности к имеющимся в настоящее время антиандрогенным препаратам. Большинство пациентов получают 2 или более гормональных видов терапии, а затем, по мере прогрессирования заболевания, им предлагается химиотерапия [7]. Для лечения кастрационно-резистентного рака предстательной железы одобрены три препарата, которые продемонстрировали преимущество в выживаемости: доцетаксел с преднизоном в качестве химиотерапии первой линии; кабазитаксел с преднизоном после доцетаксела; абиратерона ацетат с преднизоном или преднизолоном (гормональная терапия, блокирующая синтез андрогенов).

Рандомизированное исследование метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы, в котором сравнивали применение доцетаксела каждые 3 недели, еженедельное применение доцетаксела и применение митоксантрона, продемонстрировало преимущество первого варианта, при котором выживаемость была больше на 2,4 месяца [10]. После прогрессирования заболевания на фоне применения доцетаксела одобрен кабазитаксел в качестве химиотерапии второй линии, при котором выживаемость больше на 2,4 месяца по сравнению с митоксантроном в сочетании с преднизоном [11]. Эта внутривенная химиотерапия осложняется фебрильной нейтропенией, нейтропенией со смертельным исходом и серьезными побочными эффектами со стороны желудочно-кишечного тракта, включая диарею. Недавно абиратерона ацетат, пероральный ингибитор биосинтеза андрогенов, был одобрен для пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы, ранее получавших доцетаксел, после демонстрации преимущества в выживаемости на 3,9 месяца по сравнению с плацебо [12]. Лечение абиратерона ацетатом требует совместного назначения преднизона и осложняется побочными эффектами в виде избытка минералокортикоидов (гипертония, гипокалиемия, перегрузка жидкостью), гепатотоксичности и надпочечниковой недостаточности. Абиратерон также показан вместе с преднизоном или преднизолоном для лечения метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы у взрослых мужчин с бессимптомным или слабосимптомным течением после неэффективной андрогенной депривации, у которых нет клинических показаний к химиотерапии.

### 1.7.3. Вводная информация по исследуемой терапии

Энзалутамид представляет собой ингибитор андрогенового рецептора (АР), который действует на ряд этапов связанного с АР сигнального пути. Энзалутамид конкурентно ингибирует связывание андрогенов с АР, ингибирует транслокацию рецепторов в ядро и связывание АР c ДНК, даже в условиях повышенной экспрессии АР и в устойчивых к антиандрогенам клетках рака предстательной железы. По результатам рандомизированного клинического исследования 3 фазы AFFIRM [13] энзалутамид был одобрен в США в 2012 г. под торговым названием Кстанди для лечения пациентов с метастатическим устойчивым к кастрации раком предстательной железы (мКРРПЖ), ранее получавших доцетаксел. Однако протокол AFFIRM не включал пациентов из России, что явилось причиной невозможности регистрации в России данного показания энзалутамида и длительной недоступности этого препарата, широко применявшегося в США и Европе. После завершения многоцентрового открытого несравнительного исследования 2 фазы NCT02124668, целью которого было подтверждение безопасности энзалутамида в популяции пациентов из Восточной Европы, с 2016 г. энзалутамид зарегистрирован и применяется в клинической практике в России [14]. Впоследствии показания к применению энзалутамида были расширены и теперь включают применение у мужчин с мКРРПЖ, неметастатическим КРРПЖ и метастатическим чувствительным к кастрации раком предстательной железы (мКЧРПЖ), иначе называемым метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы (мГЧРПЖ). Энзалутамид одобрен более чем в 100 странах. Продолжается клиническая разработка для применения по другим показаниям.

Эффективность применения энзалутамида у больных раком предстательной железы оценивали в 26 клинических исследованиях. Опорными исследованиями фазы 3 являются AFFIRM [13] и PREVAIL [15], в которых у пациентов, страдающих мКРРПЖ, лечение энзалутамидом показало статистически значимое преимущество над применением плацебо по нескольким клинически значимым конечным точкам, таким как ОВ, рВБП, время до первого явления костного осложнения, время до прогрессирования по результатам оценки ПСА, частота ответа по ПСА, наилучший общий ответ по оценке мягких тканей и качества жизни при использовании FACT-P. Примечательно, что в исследовании PREVAIL энзалутамид превосходил плацебо у мужчин с мКРРПЖ, которым ранее не проводили химиотерапию: по сравнению с действием плацебо, энзалутамид способствовал увеличению времени до начала цитотоксической химиотерапии. В обоих исследованиях фазы 3 с участием больных мКРРПЖ при оценке ОР лечение энзалутамидом во всех заранее выделенных подгруппах превосходило контроль по показателю ОВ. Существенная польза по показателю ОВ наблюдалось, несмотря на существенно большее и раннее использование в группах плацебо методов последующей терапии с известным положительным влиянием на выживаемость больных раком предстательной железы. В исследовании PREVAIL на сроке 5 лет наблюдалось статистически значимое увеличение времени ОВ у получавших энзалутамид, по сравнению с ОВ в группе плацебо (ОР = 0,835, 95%-й ДИ: 0,751, 0,928; p = 0,0008; медиана: 35,5 и 31,4 месяца соответственно). Показатель 5-летней ОВ в группе энзалутамида составил 26 % против 21 % в группе плацебо, несмотря на то, что в группе плацебо 28 % участников перешли на лечение энзалутамидом и имела место высокая частота использования последующей противоопухолевой терапии по поводу рака предстательной железы. Значительный эффект лечения, выявленный в более ранних анализах, сохранялся. Результаты этого исследования сформировали базу для первоначальной регистрации применения препарата для лечения больных мКРРПЖ, которые ранее получали доцетаксел.

Анализ объединенных данных 5 исследований Фазы 3 PROSPER [16], ARCHES [17], AFFIRM [13], PREVAIL [15] и Asian PREVAIL показал, что в группе энзалутамида наиболее частыми нежелательными явлениями на фоне лечения (НЯФЛ) (отмеченными у ≥ 10% пациентов) были утомляемость, боль в спине, тошнота, приливы, запор, артралгия, снижение аппетита, диарея, гипертензия, астения, падение, боль в конечности, скелетно-мышечная боль и головная боль. Нежелательными явлениями, представляющими особый интерес (НЯОИ), при применении энзалутамида являются конвульсии/судороги, когнитивные нарушения и расстройства памяти, явления, связанные с утомляемостью, нейтропения/снижение числа нейтрофилов, падения, переломы и гипертензия.

НЯФЛ 3-й степени тяжести или выше возникли у 46,3 % участников в группе энзалутамида и у 35,7 % в группе плацебо. Наиболее часто встречающиеся НЯФЛ ≥ 3-й степени тяжести: артериальная гипертензия, повышенная утомляемость, сдавливание спинного мозга, пневмония, астения, ухудшение общего физического состояния, падение и обморок.

DT-ENZ, капсулы, 40 мг - воспроизведенный препарат энзалутамида, разработанный партнером АО «Р-Фарм» Intas Pharmaceuticals Ltd, Индия. Он полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего вещества, лекарственной форме и дозировке референтному препарату энзалутамид Кстанди (владелец РУ - Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нидерланды), имея минимальные отличия в качественном и количественном составе некоторых вспомогательных веществ.

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

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

## Ожидаемые показания к применению

* Кастрационно-резистентный рак предстательной железы (КРРПЖ).
* Метастатический гормоночувствительный рак предстательной железы (мГЧРПЖ).

## Список литературы

|  |  |
| --- | --- |
|  | Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin. 2011 Mar-Apr;61(2):69-90. doi: 10.3322/caac.20107. Epub 2011 Feb 4. Erratum in: CA Cancer J Clin. 2011 Mar-Apr;61(2):134. PMID: 21296855. |
|  | Islami F, Guerra CE, Minihan A, Yabroff KR, Fedewa SA, Sloan K, Wiedt TL, Thomson B, Siegel RL, Nargis N, Winn RA, Lacasse L, Makaroff L, Daniels EC, Patel AV, Cance WG, Jemal A. American Cancer Society's report on the status of cancer disparities in the United States, 2021. CA Cancer J Clin. 2022 Mar;72(2):112-143. doi: 10.3322/caac.21703. Epub 2021 Dec 8. PMID: 34878180. |
|  | Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021 May;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33538338. |
|  | Lassi K, Dawson NA. Update on castrate-resistant prostate cancer: 2010. Current Opinion in Oncology. 2010 May;22(3):263-267. DOI: 10.1097/cco.0b013e3283380939. PMID: 20177381. |
|  | Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, Lara PN Jr, Jones JA, Taplin ME, Burch PA, Berry D, Moinpour C, Kohli M, Benson MC, Small EJ, Raghavan D, Crawford ED. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. N Engl J Med. 2004 Oct 7;351(15):1513-20. doi: 10.1056/NEJMoa041318. PMID: 15470214. |
|  | Pienta KJ, Bradley D. Mechanisms underlying the development of androgen-independent prostate cancer. Clin Cancer Res. 2006 Mar 15;12(6):1665-71. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-06-0067. PMID: 16551847. |
|  | Chen CD, Welsbie DS, Tran C, Baek SH, Chen R, Vessella R, Rosenfeld MG, Sawyers CL. Molecular determinants of resistance to antiandrogen therapy. Nat Med. 2004 Jan;10(1):33-9. doi: 10.1038/nm972. Epub 2003 Dec 21. PMID: 14702632. |
|  | Kelly WK, Scher HI, Mazumdar M, Vlamis V, Schwartz M, Fossa SD. Prostate-specific antigen as a measure of disease outcome in metastatic hormone-refractory prostate cancer. J Clin Oncol. 1993 Apr;11(4):607-15. doi: 10.1200/JCO.1993.11.4.607. PMID: 7683043. |
|  | Small EJ, Srinivas S. The antiandrogen withdrawal syndrome. Experience in a large cohort of unselected patients with advanced prostate cancer. Cancer. 1995 Oct 15;76(8):1428-34. doi: 10.1002/1097-0142(19951015)76:8<1428::aid-cncr2820760820>3.0.co;2-t. PMID: 8620419. |
|  | Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, Oudard S, Théodore C, James ND, Turesson I, Rosenthal MA, Eisenberger MA; TAX 327 Investigators. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. N Engl J Med. 2004 Oct 7;351(15):1502-12. doi: 10.1056/NEJMoa040720. PMID: 15470213. |
|  | de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I, Gravis G, Bodrogi I, Mackenzie MJ, Shen L, Roessner M, Gupta S, Sartor AO; TROPIC Investigators. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. Lancet. 2010 Oct 2;376(9747):1147-54. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61389-X. PMID: 20888992. |
|  | de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, Chi KN, Jones RJ, Goodman OB Jr, Saad F, Staffurth JN, Mainwaring P, Harland S, Flaig TW, Hutson TE, Cheng T, Patterson H, Hainsworth JD, Ryan CJ, Sternberg CN, Ellard SL, Fléchon A, Saleh M, Scholz M, Efstathiou E, Zivi A, Bianchini D, Loriot Y, Chieffo N, Kheoh T, Haqq CM, Scher HI; COU-AA-301 Investigators. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med. 2011 May 26;364(21):1995-2005. doi: 10.1056/NEJMoa1014618. PMID: 21612468; PMCID: PMC3471149. |
|  | Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K, de Wit R, Mulders P, Chi KN, Shore ND, Armstrong AJ, Flaig TW, Fléchon A, Mainwaring P, Fleming M, Hainsworth JD, Hirmand M, Selby B, Seely L, de Bono JS; AFFIRM Investigators. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. N Engl J Med. 2012 Sep 27;367(13):1187-97. doi: 10.1056/NEJMoa1207506. Epub 2012 Aug 15. PMID: 22894553. |
|  | Alekseev B, Matveev V, Chkhotua A, Markova, A. Safety of enzalutamide in patients with progressive castration-resistant prostate cancer previously treated with docetaxel-based chemotherapy: A phase II, multicenter, single-arm, open-label study. [Cancer Urology](https://www.researchgate.net/journal/Cancer-Urology-1996-1812?_tp=eyJjb250ZXh0Ijp7ImZpcnN0UGFnZSI6InB1YmxpY2F0aW9uIiwicGFnZSI6InB1YmxpY2F0aW9uIn19) April 2018, 14(1):117-125. DOI:[10.17650/1726-9776-2018-14-1-117-125](http://dx.doi.org/10.17650/1726-9776-2018-14-1-117-125) |
|  | Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, Iversen P, Bhattacharya S, Carles J, Chowdhury S, Davis ID, de Bono JS, Evans CP, Fizazi K, Joshua AM, Kim CS, Kimura G, Mainwaring P, Mansbach H, Miller K, Noonberg SB, Perabo F, Phung D, Saad F, Scher HI, Taplin ME, Venner PM, Tombal B; PREVAIL Investigators. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. N Engl J Med. 2014 Jul 31;371(5):424-33. doi: 10.1056/NEJMoa1405095. Epub 2014 Jun 1. PMID: 24881730; PMCID: PMC4418931. |
|  | Hussain M, Daignault-Newton S, Twardowski PW, Albany C, Stein MN, Kunju LP, Siddiqui J, Wu YM, Robinson D, Lonigro RJ, Cao X, Tomlins SA, Mehra R, Cooney KA, Montgomery B, Antonarakis ES, Shevrin DH, Corn PG, Whang YE, Smith DC, Caram MV, Knudsen KE, Stadler WM, Feng FY, Chinnaiyan AM. Targeting Androgen Receptor and DNA Repair in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Results From NCI 9012. J Clin Oncol. 2018 Apr 1;36(10):991-999. doi: 10.1200/JCO.2017.75.7310. Epub 2017 Dec 20. Erratum in: J Clin Oncol. 2018 May 20;36(15):1541. PMID: 29261439; PMCID: PMC6075827. |
|  | Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, Holzbeierlein J, Villers A, Azad A, Alcaraz A, Alekseev B, Iguchi T, Shore ND, Rosbrook B, Sugg J, Baron B, Chen L, Stenzl A. 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 Nov 10;37(32):2974-2986. doi: 10.1200/JCO.19.00799. Epub 2019 Jul 22. PMID: 31329516; PMCID: PMC6839905. |

# ФИЗИЧЕСКИЕ, ХИМИЧЕСКИЕ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

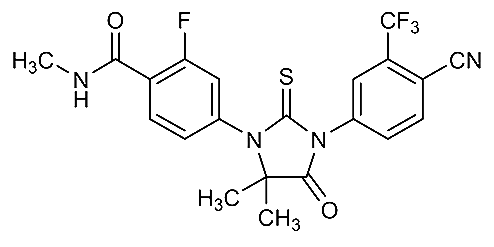
## 2.1. Описание свойств исследуемого препарата

### 2.1.1. Химическая формула

### C21H16F4N4O2S

### 2.1.2. Структурная формула

**Рисунок 2-1.** Структурная формула энзалутамида.



**Молекулярная масса:** 464,44 г/моль

### 2.1.3. Физико-химические и фармацевтические свойства

Энзалутамид представляет собой негигроскопичное кристаллическое вещество от белого до почти белого цвета, легко растворимое в N-метил-2-пирролидоне и ацетонитриле, умеренно растворимое в абсолютном этаноле и практически нерастворимое в воде при pH 1—11. Энзалутамид является ахиральным соединением, поэтому стереоизомерия не наблюдается. Наблюдается одна полиморфная форма, которая стабильно образуется в процессе производства. Полученная таким образом чистая лекарственная субстанция плавится при температуре 201 °C. Наблюдались еще четыре сольвата, но они не образуются в процессе производства.

## 2.2. Лекарственная форма

### 2.2.1. Название лекарственной формы

Капсулы.

### 2.2.2. Описание лекарственной формы

Лекарственный препарат DT-ENZ планируется выпускать в мягких капсулах в дозировке 40 мг.

Мягкие желатиновые капсулы от белого до темно-белого цвета, непрозрачные, продолговатой формы, без дефектов на поверхности, содержащие прозрачную бесцветную жидкость, с надписью "JG1" черными чернилами. Длина каждой капсулы составляет приблизительно 20 мм, а ширина - 10 мм.

### 2.2.3. Состав лекарственной формы

DT-ENZ, капсулы, 40 мг - воспроизведенный препарат энзалутамида, разработанный партнером АО «Р-Фарм» - Intas Pharmaceuticals Ltd, Индия. Он полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего вещества, лекарственной форме и дозировке референтному препарату энзалутамид Кстанди (владелец РУ - Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нидерланды), имея минимальные отличия в качественном и количественном составе некоторых вспомогательных веществ.

**Таблица 2-1.** Состав готовой лекарственной формы препарата DT-ENZ (дозировка – 40 мг).

| **Компонент** | | **Содержание (мг)** |
| --- | --- | --- |
| *Действующее вещество:* | | |
| Энзалутамид | 40,000 | |
| *Вспомогательные вещества:* | | |
| Каприлокапроил макроголглицериды | 904,800 | |
| Бутилгидроксианизол | 0,100 | |
| Бутилгидрокситолуол | 0,100 | |
| **Масса содержимого капсулы:** | **945,000** | |
| *Желатиновая капсула* |  | |
| Желатин | 264,775 | |
| Сорбит, жидкий, частично дегидратированный | 53,550 | |
| Глицерол | 83,300 | |
| Титана диоксид | 4,165 | |
| Вода очищенная | 189,210 | |
| **Масса желатиновой капсулы:** | **595,000** | |
| **Общая масса капсулы** | **1540,000** | |
| *Смачивающий агент:* среднецепочечные триглицериды.  *Промывка капсул:* изопропиловый спирт  *Чернила для нанесения надписи на капсуле* Opacode black (S-1-17860), изопропиловый спирт.  Тальк. | незначительное количество | |

В планируемом клиническом исследовании биоэквивалентности будет использоваться дозировка 40 мг. Сопоставление составов DT-ENZ (АО «Р-Фарм», Россия) и референтного препарата Кстанди (Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нидерланды) представлено в табл. 2-2. ниже.

**Таблица 2-2.** Сопоставление составов препарата DT-ENZ (АО «Р-Фарм», Россия) и референтного препарата Кстанди (Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нидерланды) в дозировке 40 мг.

| **Компонент** | **Содержание (мг)** | |
| --- | --- | --- |
| **Кстанди** | **DT-ENZ** |
| *Действующее вещество:* | |  |
| Энзалутамид | 40,000 | 40,000 |
| *Вспомогательные вещества:* | |  |
| Каприлокапроил макроголглицериды | 905,810 | 904,800 |
| Бутилгидроксианизол (E320) | 0,095 | 0,100 |
| Бутилгидрокситолуол (E321) | 0,095 | 0,100 |
| **Масса содержимого капсулы:** | **946,000** | **945,000** |
| **Компоненты оболочки капсулы (гелевая масса):** | **636,000** | **595,000** |
| Желатин | 260,600 | 264,775 |
| Вода очищенная | 191,700 | 189,210 |
| Раствор сорбитола и сорбитана | 90,300 | - |
| Сорбит, жидкий, частично дегидратированный | - | 53,550 |
| Глицерол | 90,300 | 83,300 |
| Титана диоксид | 3,100 | 4,165 |
| **Общая масса капсулы** | **1582,000** | **1540,000** |
| *Смачивающий агент:* среднецепочечные триглицериды.  *Промывка капсул:* изопропиловый спирт  *Чернила для нанесения надписи на капсуле* Opacode black (S-1-17860), изопропиловый спирт.  Тальк. | **-** | незначительное количество |
| *Черные чернила:* этанол безводный, этилацетат, пропиленгликоль, краситель железа оксид черный, поливинилацетатфталат, вода очищенная, изопропиловый спирт, макрогол 400, раствор аммиака концентрированный. | незначительное количество | **-** |

При предлагаемой дозировке 40 мг энзалутамид имеет низкую растворимость в воде в физиологическом диапазоне pH, как это определено Системой биофармацевтической классификации (BCS), и высокую проницаемость и, следовательно, классифицируется как класс II по BCS.

### 2.2.4 Форма выпуска

Мягкие капсулы энзалутамида упакованы в блистеры из ПВХ/аклар/алюминия, которые состоят из прозрачной, термоформуемой, жесткой пленки ПВХ/аклар одинаковой толщины, на которой не должно быть царапин и вмятин в качестве формующей пленки, и толстой фольги из алюминиевого сплава с матовым покрытием в качестве закрывающей пленки.

## 2.3 Правила хранения и обращения

### 2.3.1 Условия хранения и транспортировки

Хранить при температуре не выше 25ºС.

### 2.3.2. Срок годности

3 года.

### 2.3.3. Правила по обращению с препаратом

К обращению с энзалутамидом не следует допускать никого, кроме пациента и/или ухаживающих за ним лиц. Учитывая его механизм действия и эмбриональную токсичность, наблюдаемую у мышей, препарат энзалутамид может причинить вред развивающемуся плоду. Женщинам, которые беременны или могут забеременеть, не следует контактировать с поврежденными или открытыми капсулами энзалутамида без средств защиты, например, перчаток.

# 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

## Введение и резюме

Доклинических исследований препарата DT-ENZ, капсулы 40 мг (АО «Р-Фарм», Россия) не проводилось. Так как DT-ENZ (АО «Р-Фарм», Россия) представляет собой воспроизведенный препарат энзалутамида, который полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего вещества, лекарственной форме и дозировке референтному препарату энзалутамид Кстанди (владелец РУ - Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нидерланды), имея минимальные отличия в качественном и количественном составе некоторых вспомогательных веществ, ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата. Для прогнозирования токсического действия, планируемого к регистрации и коммерческому выпуску препарата DT-ENZ были проанализированы данные исследований по изучению фармакологии и токсикологии оригинального препарата эверолимуса. Поскольку лекарственный препарат DT-ENZ является воспроизведенным препаратом, собственные доклинические исследования не проводились.

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

Энзалутамид является мощным ингибитором андрогенных рецепторов, который блокирует несколько этапов сигнального пути андрогенных рецепторов. Энзалутамид конкурентно ингибирует связывание андрогенов с андрогенными рецепторами, угнетает ядерную транслокацию активированных рецепторов и ингибирует связывание активированных рецепторов андрогенов с ДНК даже в условиях избыточной экспрессии андрогенных рецепторов и в клетках опухоли предстательной железы, резистентных к антиандрогенам [1]. Лечение энзалутамидом подавляет рост клеток опухоли предстательной железы и может индуцировать гибель клеток и регрессию опухоли. В доклинических исследованиях у энзалутамида отсутствовала активность агониста андрогенных рецепторов.

Доклинические исследования с применением систем тестов *in vitro* способствовали пониманию фармакокинетики энзалутамида и потенциала его ЛВ. Энзалутамид показал высокую проницаемость через монослои Caco-2 [2]. Как энзалутамид, так и N-дезметилэнзалутамид проявляют свойства индуктора и ингибитора Р-gp *in vitro*.

Энзалутамид на 97–98 % связывается с белками плазмы, в первую очередь с альбумином, и в условиях *in vitro* отсутствует замещение связывания между энзалутамидом и другими препаратами с высоким потенциалом связывания (варфарином, ибупрофеном и салициловой кислотой). N-дезметилэнзалутамид на 95 % связывается с белками плазмы.

После многократного введения экспериментальным животным макроскопические и микроскопические изменения, а также изменения массы органов, связанные с введением энзалутамида, наблюдали в предстательной железе, семенных пузырьках, яичках и их придатках у мышей, крыс и собак. Эти изменения согласуются с первичными фармакологическими эффектами энзалутамида и ранее наблюдались в исследованиях нестероидных антиандрогенных соединений, таких как бикалутамид. У мышей и собак в исследованиях с многократным введением энзалутамида и/или *N*-дезметилэнзалутамида обнаружена легкая и обратимая гипертрофия или гиперплазия клеток Лейдига в яичках. О гипертрофии/гиперплазии клеток Лейдига часто сообщалось в токсикологических исследованиях антиандрогенных соединений, таких как бикалутамид, флутамид и нилутамид; в исследованиях канцерогенности этих соединений такие изменения были связаны с возникновением опухолей из клеток Лейдига. Обширный клинический опыт работы с антиандрогенами показал, что опухоли из клеток Лейдига у животных не свидетельствуют о соответствующем риске для человека. У самок и самцов животных, получавших энзалутамид в течение 39 недель, не наблюдалось изменений молочной железы.

В исследованиях токсичности в отношении эмбриона и плода на мышах установлено, что энзалутамид вызывал преждевременные роды и гибель эмбриона/плода. Также наблюдалось снижение массы тела плода и высокая частота внешних и скелетных аномалий, таких как уменьшение аногенитанного расстояния и расщелина неба, связанная с отсутствием небной кости. Подобные эффекты, вероятно, могут быть связаны с ингибированием AР, поскольку аналогичные эффекты у грызунов обнаруживали при исследованиях других антагонистов AР. У кроликов не было обнаружено какого-либо влияния на материнский организм или на развитие эмбриона/плода.

В 26-недельном исследовании канцерогенности на Tg мышах rasH2 не выявлено связанных с энзалутамидом неопластических изменений, и у энзалутамида, вводимого в дозах до 20 мг/кг в сутки, не выявлен канцерогенный потенциал в отношении склонных к опухолям мышей Tg rasH2.  Уровень воздействия энзалутамида в плазме (по данным Cmax и AUC24h) при введении дозы 20 мг/кг в сутки аналогичен таковому в равновесном состоянии у больных мКРРПЖ, получавших ежедневно дозу 160 мг этого препарата [3].

В 104-недельном исследовании канцерогенности на крысах линии WH отмечены связанные с энзалутамидом неопластические изменения, которые можно разделить на 1) опухоли, которые потенциально были связаны с первичными фармакологическими эффектами, и 2) опухоли у самцов, которые, вероятно, были вторичными по отношению к непрерывному раздражению мочевыми кристаллами и конкрементами в почках и мочевом пузыре крыс. Опухоли, связанные с «первичной фармакологией», включали доброкачественную тимому вилочковой железы, фиброаденому молочных желез и доброкачественные опухоли яичек из клеток Лейдига у самцов; доброкачественные гранулезоклеточные опухоли яичников у самок и аденому дистальной части гипофиза — у представителей обоих полов. Потенциальная значимость тимомы, аденомы гипофиза и фиброаденомы, по результатам доклинических исследований, для безопасности человека неясна, но не может быть исключена. Опухоли, считавшиеся вторичными по отношению к раздражению кристаллами/конкрементами, включали уротелиальную папиллому/карциному мочевого пузыря у самцов. Поскольку появление мочевых кристаллов или конкрементов у людей, принимающих энзалутамид в дозе 160 мг в сутки, не ожидается, эти опухоли мочевого пузыря считаются не имеющими отношения к людям. Уровни экспозиции энзалутамида у самцов крыс при введении доз 10, 30 и 100 мг/кг/сут составляли соответственно 0,28-, 0,76- и 1,4-кратное воздействие энзалутамида у людей после введения им дозы 160 мг/сут (и соответствовали 0,17-, 0,44- и 1,7-кратному воздействию неактивного карбоксикислотного метаболита). При всех уровнях доз воздействие активного метаболита, *N*-дезметилэнзалутамида, у самцов крыс было менее чем 0,12-кратным.

Результаты доклинических токсикологических исследований демонстрируют приемлемый профиль безопасности при соответствующих клинических уровнях воздействия и свидетельствуют в поддержку применения энзалутамида у всех больных КРРПЖ в клинической дозе 160 мг/сут.

## 3.1 Доклиническая фармакология

### 3.1.1. Механизм действия

Результаты доклинических фармакологических исследований демонстрируют, что энзалутамид (MDV3100) является ингибитором сигнального пути АР, блокируя его. Энзалутамид конкурентно ингибирует связывание андрогенов с AР и тем самым ингибирует транслокацию AР в ядро клетки и образование комплекса AР с хроматином. Эти ингибирующие эффекты отмечаются даже в условиях сверхэкспрессии AР и в клетках рака предстательной железы, устойчивых к антиандрогенам. Ингибируя сигнальный путь АР, энзалутамид вызывает несколько нисходящих эффектов, которые включают снижение экспрессии AР-зависимых генов, угнетение роста раковых клеток предстательной железы, индукцию гибели раковых клеток и регрессию опухоли. У энзалутамида отсутствует агонистическая активность, подобная той, которая может ограничивать стабильную эффективность современных антиандрогенов.

### 3.1.2. Первичная фармакодинамика

#### 3.1.2.1. Первичная фармакодинамика *in vitro*

Связывание MDV3100 с АР оценивали с помощью анализа связывания *in vitro* и на клеточной основе. MDV3100 конкурировал за связывание лиганда с АР дикого типа (LNCaP/AR) и мутированного типа (LNCaP) с концентрацией, при которой достигается 50 % ингибирование (IC50) 0,021 мкМ (0,0098 мкг/мл) и 0,062 мкМ (0,029 мкг/мл) соответственно.

В исследованиях конкурентного связывания с синтетическим агонистом АР 3H-R-1881(метилтриенолон) MDV3100 ингибировал агонист в зависимости от концентрации. Константа ингибирования практически не зависела от концентрации 3H-R-1881, используемой в анализе, что свидетельствует о конкурентном ингибировании [1].

#### 3.1.2.2. Первичная фармакодинамика *in vivo*

В исследовании *in vitro* с использованием резонансного переноса энергии флуоресценции связывание MDV3100 с АР предотвращало конформационное изменение, необходимое для ассоциации белка-коактиватора АР, в то время как связывание дигидротестостерона (ДГТ) или бикалутамида вызывало это конформационное изменение, необходимое для оптимальной сигнализации АР.

***Ингибирование ядерной транслокации андрогеновых рецепторов***

Ингибирование сигнализации АР оценивали с помощью клеточных анализов активности, специфичных для ядерной транслокации и ассоциации с белком-коактиватором. Ядерную транслокацию андрогеновых рецепторов оценивали качественным методом с использованием системы АР-флуоресцентных гибридных белков, а также количественным методом с использованием системы комплементации фрагмента фермента бета-галактозидазы (β-гал). Для определения ингибирующего действия MDV3100 анализы проводились в присутствии синтетического агониста АР (R-1881). В системе АР-флуоресцентного гибридного белка MDV3100 подавлял ДГТ-индуцированную ядерную транслокацию. В количественном анализе комплементации фермента β-галактозидазы MDV3100 ингибировал ядерную транслокацию АР, вызванную агонистом, в зависимости от концентрации при IC50 около 1,9 мкМ.

***Ингибирование ассоциации андрогеновых рецепторов с хроматином***

Влияние MDV3100 на ассоциацию АР с хроматином оценивали в клеточном анализе активности с использованием метода иммунопреципитации хроматина. Лечение MDV3100 ингибировало ассоциацию АР с хроматином АР-регулируемых генов (простат-специфический антиген (ПСА) и трансмембранная протеаза, серин 2 (TMPRSS2)). Взаимодействие АР с хроматином также оценивали с помощью клеточного анализа, в котором использовался гибридный белок VP16-AR с АР-зависимой репортерной системой на основе люциферазы на транскрипционном уровне. Хотя андрогены не обязательны для индуцирования ядерной локализации гибридного белка VP16-AR, они необходимы для активации АР-зависимой репортерной системы экспрессии генов. В этой системе MDV3100 ингибировал R-1881-индуцированную активацию люциферазного репортера, что соответствует ингибированию ядерной АР-сигнализации, не зависящей от этапа ядерной транслокации.

***Ингибирование андроген-рецептор-зависимой транскрипции и пролиферации опухолевых клеток, а также индукция клеточной гибели и регрессии опухоли***

Последствия ингибирования АР-сигнализации MDV3100 в клетках рака простаты были продемонстрированы в клеточных анализах АР-зависимой транскрипции, клеточного роста и клеточной гибели. MDV3100 стабильно ингибировал АР-опосредованную экспрессию генов, снижал рост клеток и увеличивал их гибель путем апоптоза в кастрационно-резистентных клеточных линиях (LNCaP/AR, VCaP и W741C-LNCaP).

В мышиной ксенотрансплантационной модели с имплантированными клетками LNCaP/AR MDV3100 подавлял рост опухолевых клеток и вызывал их регрессию.

***Отсутствие агонистической активности андрогеновых рецепторов***

MDV3100 был протестирован в серии описанных выше анализов на тканевых культурах, включающих несколько отдельных этапов сигнализации АР (ядерная транслокация, ассоциация белков-коактиваторов АР и ассоциация АР с хроматином), а также последствия сигнализации АР. Во всех этих анализах MDV3100 не обладал агонистической активностью, в то время как наблюдалась явная агонистическая активность антиандрогенов, таких как бикалутамид. MDV3100 ингибировал рост опухолевых клеток и вызывал регрессию опухоли дозозависимым образом в ксенотрансплантационной модели LNCaP/AR на мышах *in vivo*. В этой модели бикалутамид действует как агонист, способствующий росту опухолевых клеток и увеличению объема опухоли.

***Первичная фармакодинамика метаболитов MDV3100***

Шесть метаболитов (M1, M2, M3, M4, M5 и M6) были охарактеризованы в доклинических исследованиях. Из этих метаболитов только M1 и M2, известные также как MDPC0001 и MDPC0002, соответственно, были обнаружены в плазме крови человека в качестве основных метаболитов. Оценивали активность M1 и M2, связанную с ключевыми основными фармакодинамическими характеристиками MDV3100: связывание АР *in vitro* и ингибирование ядерной транслокации АР. В результате проведенных анализов было установлено, что M2, являющийся основным метаболитом MDV3100 в организме человека, является активным метаболитом. M2 обладает высоким сродством к АР (IC50 = 0,176 мкМ) и ингибирует ядерную транслокацию АР в ответ на применение агониста (IC50 = 3,2 мкМ) с активностью, аналогичной исходному соединению. M1 является неактивным метаболитом в этих первичных фармакодинамических анализах. Остальные метаболиты либо не обнаруживались, либо имели значительно более низкое сродство к связыванию с АР [1].

**3.1.3.** **Вторичная фармакодинамика**

Вторичная фармакодинамика MDV3100 и основных метаболитов M1 и M2 оценивалась в нескольких анализах связывания и активности ферментов, включая связывание с нейромедиаторными рецепторами, ионными каналами, ферментами и внутриклеточными киназами. MDV3100 и метаболит M2 показали значимое взаимодействие с рецептором прогестерона человека (IC50 = 16,1 мкМ для MDV3100, 6,2 мкМ для M2) и ГАМК-активируемым хлоридным каналом крысы (IC50 = 2,6 мкМ для MDV3100, 7,1 мкМ для M2). Клеточный анализ активности ГАМК-активируемого хлоридного канала (подтип ГАМК-А рецепторов α1β3) показал, что как исходное соединение, так и метаболит М2 являются функциональными ингибиторами этого канала. С другой стороны, основной метаболит М1 лишь слабо связывался с ГАМК-активируемым хлоридным каналом, а в анализах связывания и скрининга активности не было обнаружено никаких взаимодействий М1 [1].

**3.1.4. Фармакологическая безопасность**

Для оценки острого влияния на показатели центральной нервной системы, дыхательной и сердечно-сосудистой систем были проведены фармакологические исследования безопасности однократной дозы на мышах, крысах и собаках, как описано в таблице 3-1.

**Таблица 3-1.** Фармакологические исследования безопасности MDV3100.

| **Номер исследования / GLP** | **Название исследования** | **Значимые результаты** |
| --- | --- | --- |
| PRO3100NC91/Нет | Влияние MDV3100 на клонированные калиевые каналы hERG, экспрессированные в клетках млекопитающих | IC50 17,6 мкМ |
| PRO3100NC104/Да | Влияние MDV3100 на клонированные калиевые каналы hERG, экспрессированные в эмбриональных клетках почек человека | MDV3100 ингибировал ток hERG при IC50  15,7 мкМ |
| PRO3100NC92/Нет | Влияние M2 на клонированные калиевые каналы hERG, экспрессированные в клетках млекопитающих | IC50 14,8 мкМ |
| PRO3100NC107/Да | Влияние M2 на клонированные калиевые каналы hERG, экспрессированные в эмбриональных клетках почек человека | M2 ингибирует канал hERG при IC50 18,6 мкМ |
| PRO3100NC96/Да | Нейроповеденческая оценка перорального введения MDV3100 у крыс | При проведении плановых оценок не было выявлено влияния исследуемого продукта на конечные точки комплекса функциональных наблюдений (т.е. общую активность или возбуждение, нервно-мышечную функцию, сенсомоторную функцию, вегетативную функцию или общие физиологические измерения) в любой временной интервал. Доза ≤ 200 мг/кг. |
| 9785-PT-0005/Нет | Эффекты MDV3100 в виде судорог у мышей | *Повторная доза (7 дней)* 60 мг/кг: брадипноэ (3/10); 200 мг/кг: тремор (2/10), брадипноэ и гиполокомоция (9/10). Клонические (КС) и тонические (ТС) судороги наблюдались у 9/10 животных в течение 3 дней после введения препарата.  *Однократная доза* 400 мг/кг: тремор (5/10), брадипноэ (4/10) и гиполокомоция (7/10). У 7/10 животных в течение 24 часов после введения препарата наблюдались КС и ТС. |
| PRO3100NC95/Да | Оценка респираторной активности перорального  введения MDV3100 у самцов крыс | MDV3100 не оказывал влияния на клинические наблюдения и оценку функции дыхания в дозах до 200 мг/кг включительно. |
| PRO3100NC94/Да | Фармакологические исследования безопасности со стороны сердечно-сосудистой системы Оценка MDV3100 при введении через желудочный зонд находящимся в сознании собакам породы бигль, не получавшим ранее препарата, с помощью телеметрических систем, с группой для токсикокинетической оценки | Данные ЭКГ (PR, QRS, QT и QTc) качественно и количественно находились в пределах нормы. Доза ≤ 30 мг/кг. |

Поскольку MDV3100 ингибирует ГАМК-активируемый хлоридный канал, были проведены дополнительные исследования для оценки вероятности развития судорог у мышей (таблица 3-2).

**Таблица 3-2.** Доклинические исследования изучения способности MDV3100 вызывать судороги.

|  | **Исследования** | | **Наблюдение** | **Номер исследования** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| *In vitro* | Связывание хлоридных каналов | | MDV3100 связывается с ГАМК-активируемым хлоридным каналом:  IC50= 2,6 мкМ (1,2 мкг/мл)  Ki = 2,1 мкМ (1,0 мкг/мл) | PRO3100NC50 |
| M1 не связывается с ГАМК-активируемым хлоридным каналом | PRO3100NC63 |
| M2 связывается с ГАМК-активируемым хлоридным каналом:  IC50= 7,1 мкМ (3,2 мкг/мл)  Ki = 5,9 мкМ (2,7 мкг/мл) | PRO3100NC154 |
| Ингибирование активности ГАМК-активируемых хлоридных каналов в целых клетках | | MDV3100 ингибирует ГАМК-активируемый хлоридный канал IC50=  3,0 мкМ (1,4 мкг/мл) | PRO3100NC72 |
| M2 ингибирует ГАМК-активируемый хлоридный канал IC50 = 2,3 мкМ (1,04 мкг/мл) | PRO3100NC72 |
| *In vivo* | | Исследования проникновения в мозг на грызунах | MDV3100 и M2 преодолевали гематоэнцефалический барьер у крыс и мышей. Исходя из соотношения между мозгом и плазмой крови крыс, концентрации MDV3100 и M2 в мозге примерно такие же, как и в плазме крови. | PRO3100NC84 9785-ME-5016 |
| 2-недельное исследование токсичности, подтверждающее возможность применения препарата на более широкой популяции, при введении у крыс через желудочный зонд | Введение MDV3100 в дозе 100 мг/кг вызвало судороги у одной крысы. | PRO3100NC31 |
| Исследование однократной дозы на мышах | Введение MDV3100 в дозе ≥ 400 мг/кг вызывало судороги у мышей | 9785-TX-0002 |
| Исследование пероральной токсичности повторных доз на мышах | Введение MDV3100 в дозе 300 мг/кг вызвало судороги у одной самки мыши (1/5 на группу) на 2-й день. | 9785-TX-0007 |
| Модель судорог у мышей | Введение MDV3100 в дозах ≥ 200 мг/кг ассоциировалось с дозозависимой частотой возникновения судорог у мышей | 9785-PT-0005 |
| 4-недельное исследование токсичности на собаках | Введение MDV3100 в 28-дневном токсикологическом исследовании на собаках было связано с одним судорожным припадком на 28-й день у собаки, получавшей 60 мг/кг/сут. | PRO3100NC18 |

**3.1.5. Фармакодинамические лекарственные взаимодействия**

Доклинические фармакодинамические исследования лекарственного взаимодействия не проводились.

## 3.2. Доклиническая фармакокинетика

Доклинические исследования с применением систем тестов *in vitro* способствовали пониманию фармакокинетики энзалутамида и потенциала его ЛВ. Энзалутамид показал высокую проницаемость через монослои Caco-2. Как энзалутамид, так и *N*-дезметилэнзалутамид проявляют свойства индуктора и ингибитора Р-gp *in vitro*. Данные исследования с изоферментами CYP человека показали, что за метаболизм энзалутамида отвечают CYP2C8 и CYP3A4/5 [4].

**3.2.1. Всасывание**

В исследовании проницаемости MDV3100 показал низкую растворимость и высокую проницаемость через монослои клеток линии Caco-2. MDV3100 медленно выводится из плазмы крови с длительным t½ у всех видов; плазменный клиренс при этом низкий. При ежедневном пероральном введении средний индекс накопления составляет примерно 1-3 у крыс, 1-4 у собак и 8,3 у человека, что отражает длительный t½ по отношению к периоду введения препарата. У крыс, в отличие от мышей, собак и обезьян, отмечаются гендерные различия в ФК: наблюдается в 2 раза более высокая экспозиция у самок.

В исследованиях всасывания было показано, что MDV3100 в виде раствора каприлокапроилмакроголглицеридов (ККМГ) хорошо всасывается после перорального введения у мышей, крыс, собак и обезьян. При низких дозах пероральная биодоступность у крыс и собак составляет более 70 % и снижается с увеличением размера особи. С другой стороны, в исследованиях ФК на собаках, проведенных для поддержки разработки лекарственной формы, было показано, что пероральная биодоступность выше при применении в виде раствора ККМГ, чем в виде суспензии в ККМГ или других твердых форм. Кроме того, MDV3100 в виде раствора ККМГ обладает высокой пероральной биодоступностью, которая не увеличивается при сочетании ККМГ с другими растворителями или поверхностно-активными веществами. В качестве окончательного состава для доклинических и клинических исследований была выбрана форма ККМГ.

**3.2.2. Распределение**

Данные по распределению в тканях крыс свидетельствуют о быстром и обширном распределении во всех тканях. Ткани с более высокими концентрациями – это жировая клетчатка, желудок и печень. В мозге крыс обнаруживались MDV3100 и метаболиты M1 и M2, что указывает на их способность преодолевать гематоэнцефалический барьер у крыс. Судя по соотношению концентраций в мозге и плазме, MDV3100 и M2 легко проникают в мозг, в то время как M1, по-видимому, имеет низкую степень проникновения в мозг.

**3.2.3. Связывание с белками плазмы**

MDV3100, M1 и M2 показали высокое связывание с белками плазмы крови *in vitro* (>90 % для всех видов) в широком диапазоне концентраций. После однократного перорального введения крысам и собакам 14C-MDV3100 средние значения отношения CB/CP обычно находятся в диапазоне от 0,456 до 0,659, что свидетельствует о преимущественном удержании радиоактивности препарата в плазме крови. Энзалутамид на 97–98 % связывается с белками плазмы, в первую очередь с альбумином, и в условиях *in vitro* отсутствует замещение связывания между энзалутамидом и другими препаратами с высоким потенциалом связывания (варфарином, ибупрофеном и салициловой кислотой). *N*-дезметилэнзалутамид на 95 % связывается с белками плазмы.

**3.2.4. Метаболизм**

В исследованиях метаболизма 14C-MDV3100 было показано, что MDV3100 интенсивно метаболизируется в организме крыс, собак и человека по одним и тем же путям фазы I, в основном через реакции деметилирования, окисления и гидролиза. Продукты II фазы наблюдались у животных только в желчи, у человека эти метаболиты не обнаруживались, хотя образцы желчи у пациентов не собирали. Судя по извлечению радиоактивности в процессе экстракции проб, образование реактивных метаболитов в организме крыс, собак и человека не происходит.

**3.2.5. Выведение**

Перорально введенный MDV3100 выводится в основном в виде метаболитов с мочой и калом у крыс и собак. У крыс моча и кал имеют одинаковую значимость, в то время как у собак и людей основным путем выделения являются почки.

**3.2.6. Фармакокинетические лекарственные взаимодействия**

Потенциальное влияние энзалутамида на фармакокинетику других препаратов через влияние на изоферменты CYP оценивали в серии экспериментов *in vitro*. В условиях *in vitro* энзалутамид и его метаболиты вызывали прямое ингибирование нескольких изоферментов CYP, включая CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4/5; однако в последующем клинические данные показали, что энзалутамид является индуктором CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4/5, но не имеет клинически значимого влияния на CYP2C8 или CYP2D6 (исследования PRO3100NC24, 9785-ME-0009 и 9785-ME-0010). В условиях *in vitro* энзалутамид вызывал зависимое от времени ингибирование CYP1A2 (исследование PRO3100NC24), однако клинические данные показали, что энзалутамид не оказывает клинически значимого влияния на экспозицию чувствительного к CYP1A2 субстрата (кофеина) [4].

В исследовании *in vitro* с человеческими гепатоцитами (исследование 9785-ME-0036) оценивали потенциал энзалутамида, *N*-дезметилэнзалутамида и карбоксикислотного метаболита в качестве индукторов изоферментов CYP и УДФГТ, а также P-gp. Полученные результаты позволяют предположить, что энзалутамид и *N*-дезметилэнзалутамид, но не карбоксикислотный метаболит, могут индуцировать CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4, УДФГТ1A1 и P-gp через активацию рецептора прегнана X и конститутивного андростанового рецептора. Эти результаты подтверждают полученные *in vivo* данные по пациентам (исследование 9785-CL-0007), свидетельствуя в пользу того, что энзалутамид является индуктором, действующим через активацию рецептора прегнана X.

Данные *in vitro* показывают, что энзалутамид может быть ингибитором эффлюксного транспортера P‑gp (исследование 9785‑ME‑0026). Кроме того, на основании данных *in vitro* нельзя исключить, что энзалутамид может выступать в качестве ингибитора BCRP, MRP2 и OAT3, причем в клинически значимых системных концентрациях или в стенке желудочно-кишечного тракта во время всасывания (исследования 9785-ME-0027 и 9785‑ME‑0029). Данные *in vitro* показывают, что энзалутамид и его основные метаболиты в клинически значимых концентрациях не ингибируют следующие белки-транспортеры: OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2 или OAT1 (исследование 9785‑ME-0029).

Полученные *in vitro* данные показывают, что энзалутамид не вытесняет варфарин, ибупрофен или салициловую кислоту из белок-связывающих сайтов в человеческой плазме (исследование 9785-ME-0017).

## 3.3. Токсикологические исследования

Токсикологические исследования с однократным введением препарата проведены у мышей и яванских макак, а исследования с многократным введением – у мышей, крыс и собак породы бигль. Крыса и собака выбраны в качестве основных видов для программы токсикологических исследований ввиду обширных экспериментальных данных и литературы по влиянию на ткани репродуктивных органов у животных этих двух видов.

### 3.3.1. Токсичность при однократном введении

В исследовании токсичности однократной дозы на мышах смертность и клонические судороги наблюдались при дозах ≥ 400 мг/кг. Единственным существенным результатом гистопатологического анализа в этом исследовании был темно-красноватый очаг на слизистой оболочке железистого желудка у некоторых животных. В исследовании с однократным введением с повышением дозы на яванских макаках наблюдались рыхлый стул и рвота (таблица 3-3).

**Таблица 3-3.** Исследования токсичности при однократном введении

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Идентификатор исследования** | **Вид/**  **пол/число/**  **группа** | **Доза [мг/кг]/пероральное введение через желудочный зонд** | **Приблизительная летальная доза, наблюдаемая максимальная нелетальная доза** | **Основные результаты** |
| 9785-TX-0002 | мыши Crlj:CD1(ICR)/самцы и самки/3 на пол на дозу на временную точку | 50,100,200, 400, 800, 1600 | 400/200 | ≥400: снижение активности, клонические судороги и/или тремор, нерегулярное дыхание, положение на животе/на боку и/или слезотечение. МПД = 200 мг/кг |
| 9785-TX-0003 | Яванские макаки/самцы и самки/3 на пол | однократная доза 30 мг/кг в 1-й день, однократная доза 100 мг/кг в 14-й день и две дозы по 30 мг/кг  с интервалом в 4 часа (т.е. суммарная доза 60 мг/кг) на 35-й день после приема пищи. | Смертность отсутствует. | Рыхлый стул и рвота при всех уровнях доз.  МПД не была достигнута. |

### 3.3.2. Токсичность при многократном введении

Режимы дозирования в исследованиях токсичности при многократном введении соответствовали клиническому режиму однократного ежедневного перорального применения и проводились на мышах, крысах и собаках. В качестве основных видов для программы токсикологических исследований были выбраны крысы и собаки. MDV3100 вводили в виде раствора ККМГ, но в нескольких группах с высокими дозами ограничения по растворимости привели к использованию суспензии ККМГ (таблица 3-4).

**Таблица 3-4**. Исследования токсичности при многократном введении

| **Идентификатор исследования, GLP** | **Вид/пол/**  **число/группа** | | **Доза [мг/кг]/пероральное введение через желудочный зонд** | | **Продолжительность** | | | **NOEL/NOAEL (мг/кг/сутки)** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 9785-TX-0007/Нет | Мышь/Crlj:CD1(ICR) | | 30,100, 300 | | 1 неделя | | | Не сообщается |
| **Основные результаты**  Один самец в группе с дозой 100 мг/кг и 4 самца и 4 самки в группе с дозой 300 мг/кг погибли или были умерщвлены на 2-й день.  100: ↓массы тела (самцы), потребления пищи (самки), ↑ количества тромбоцитов и ↓ гемоглобина, гематокрита и СОЭ, ↓ холестерина (самцы + самки), ↑ ЩФ (самцы).  300: ↑ АСТ, АЛТ, глюкозы и АМК (1 самка).  100+300: изменения в печени, надпочечниках, тимусе, селезенке, желудке, подвздошной кишке и семенном пузырьке.  МПД 30-100 мг/кг | | | | | | | | |
| **9785-TX-0011/Нет** | Крыса/Crl:CD(Спрег-Доули)/ 6 самцов и 6 самок на дозовую группу | | 10, 30, 100, 200 | | 1 неделя | | | Не сообщается |
| (Недельное токсикокинетическое исследование, проведенное с целью получения данных о воздействии M1 и M2 на крыс) **Основные результаты:** ни в одной из групп не наблюдалось отклонений в клинических признаках и массе тела. | | | | | | | | |
| **PRO3100NC15/Нет** | Крыса/Спрег-Доули/6 самцов/6 самок  (основная группа); 9 самцов/9 самок (группа токсикокинетического исследования) | | 10, 30, 100 | | 2 недели | | | Не сообщается |
| **Основные результаты:** выделения из ротовой полости, слышимое или нерегулярное дыхание, алопеция, окрашивание шерсти в коричневый или желтый цвет.  Незначительное ↓ гемоглобина и гематокрита при дозе 100 мг/кг; незначительное ↑ холестерина при всех уровнях доз; незначительное ↓ альбумина у самок в группе 100 мг/кг. ↓ массы простаты, семенных пузырьков и придатков при всех уровнях доз (коррелирует с малой массой простаты или семенных пузырьков при дозе 100 мг/кг); ↓ массы яичек (у самцов) и ↑ массы печени, сердца, надпочечников и легких (у самок) при дозе 100 мг/кг. | | | | | | | | |
| **PRO3100NC17/GLP** | Крыса/Crl:CD(Спрег-Доули) | | 10, 30, 100 | | 28 дней | | | 100 мг/кг/сут |
| **Основные результаты**  Незначительное ↓ эритроцитов, гемоглобина и гематокрита у крыс, получавших 100 мг/кг/сут, ↑ белка и холестерина в сыворотке крови при дозах ≥ 30 мг/кг/сут и ↑ альбумина у самцов, получавших ≥ 30 мг/кг/сут. ↓ абсолютной и относительной массы придатков, семенных пузырьков и предстательной железы у всех самцов крыс, получавших MDV3100. У самцов (100 мг/кг/сут) и самок (30 и 100 мг/кг/сут) отмечалась незначительная или минимальная диффузная гипертрофия гепатоцеллюлярной ткани. Заболеваемость хронической нефропатией у самцов, получавших 100 мг/кг/сут, была минимальной по сравнению с контрольными самцами, получавшими ККМГ. | | | | | | | | |
| **PRO3100NC39/GLP** | Крыса/Спрег-Доули | | 10, 30, 100, 200 | | 26 недель | | | 100 мг/кг |
| **Основные результаты**  Прирост массы тела ↓ у самцов и ↑ у самок. При всех дозах незначительное ↓ эритроцитов, гемоглобина и гематокрита (у самок). ↑ холестерина (самцы + самки). Уменьшение размеров предстательной железы при дозе ≥ 30 мг/кг/сут и семенных пузырьков при дозе ≥ 10 мг/кг/сут, умеренное увеличение матки при дозе 100 мг/кг/сут, минимальное увеличение гипофиза у самок при дозе ≥ 10 мг/кг/сут. При всех дозах ↑ массы печени, гипофиза и надпочечников, ↓ массы простаты, придатков яичек и семенных пузырьков. Результаты гистопатологического исследования включали гипертрофию печени, атрофию гормоночувствительных тканей (предстательной железы, семенных пузырьков, молочных желез, матки с шейкой), гипертрофию/гиперплазию эндокринных тканей (гипофиза, щитовидной железы и надпочечников) и нефропатию почек. ↑ частота развития минимальной или легкой хронической прогрессирующей нефропатии не была связана с изменениями функции почек. | | | | | | | | |
| **PRO3100NC14/Нет (фаза I)** | | Собака/Бигль/1 самец/1 самка | | 10, 80, 202  (раствор ККМГ) | | 2 недели | Не сообщается | |
| **Основные результаты**  Фаза 1. Две собаки (1 самка в группе дозы 202 мг/кг/сут; 1 самец в группе дозы 80 мг/кг/сут) были умерщвлены в состоянии агонии на 8-й и 15-й дни соответственно. Клинические признаки: затрудненное введение препарата, гипоактивность, положение лежа на боку, рвота, обильное слюноотделение, изменения в кале (жидкий, со слизью, окрашенный). В макроскопическом исследовании у самца были обнаружены пестрые нераспавшиеся легкие и твердая доля, темно-красная поджелудочная железа, обесцвеченная серозная оболочка железистого желудка (несколько красных очагов). Считалась возможной аспирация препарата. Клинико-патологические изменения у животных в состоянии агонии (например, повышенное общее количество лейкоцитов, нейтрофилов и моноцитов, умеренная гипергликемия) соответствовали нервному возбуждению. У самки дополнительно наблюдалась умеренная пангипопротеинемия. У выживших собак во всех группах наблюдались рвота, изменения в кале и обильное слюноотделение; частота и/или степень выраженности этих явлений была выше при введении MDV3100. При дозе 202 мг/кг/сут отмечалось незначительное, прогрессирующее снижение количества ретикулоцитов. У контрольной самки на 3-й день наблюдалось повышение АЛТ и ГГТ, а у самца, получавшего 202 мг/кг/сут, в момент появления красного кала в моче была обнаружена скрытая кровь. Неясно, было ли это наблюдение связано с введением препарата или с загрязнением фекалиями. У всех животных, кроме контрольного самца, наблюдалось снижение массы тела. | | | | | | | | |
| **PRO3100NC14/Нет (фаза 2)** | | Собака/Бигль/1 самец/1 самка | | 56,25 (группа 5: пероральное введение через желудочный зонд/раствор ККМГ  Группа 6: пероральная желатиновая капсула/ККМГ) | | 1 неделя | Не сообщается | |
| **Основные результаты:** все собаки выжили до окончания периода применения препарата (8-й день). У собак, получавших капсулы, рвота наблюдалась реже по сравнению с особями, которым препарат вводили через желудочный зонд. У всех собак снизилась масса тела и уменьшилось потребление корма. Значимых результатов клинико-патологических исследований не выявлено. | | | | | | | | |
| **PRO3100NC18/GLP** | | Собака/Бигль/6 самцов/6 самок | | 10, 30, 100/60 (100 уменьшено до  60 на 8-й день) | | 28 дней | 10 мг/кг | |
| **Основные результаты:** 7 собак (1 контрольный самец, а также 3 самца и 3 самки, получавших высокие дозы) были умерщвлены в состоянии агонии. Судороги у 1 собаки при дозе 100/60 мг/кг/сут.  ↑ уровня глюкозы, холестерина и щелочной фосфатазы в сыворотке крови наблюдались преимущественно в группе с высокой дозой. ↓ абсолютной и относительной массы предстательной железы. В предстательной железе, яичках и придатках при всех уровнях доз наблюдались гистопатологические изменения. В конце 4-недельного восстановительного периода у самцов в группе низких доз (10 мг/кг/сут) сохранялись все микроскопические признаки, за исключением гипоспермии и отшелушенных клеток в придатках яичек. У самцов (-11,3 %) и самок (-15,6 %) в группе высоких доз (100/60 мг/кг/сут) отмечалось ↓ средней массы тела и ↓ потребления пищи. | | | | | | | | |
| **PRO3100NC38/GLP** | | Собака/самец/Бигль/5 | | 4, 20, 45 | | 13 недель | Не сообщается | |
| **Основные результаты: ↓** абсолютной и относительной массы простаты и придатков яичек наблюдалось при всех дозах препарата. Атрофия предстательной железы и придатков яичек, гипосперматогенез яичек при всех уровнях доз.  Атрофия придатков яичек и олигоспермия/дебрис зародышевых клеток были частично обратимы при применении 45 мг/кг/сут и полностью обратимы при применении 4 и 20 мг/кг/сут. Все остальные результаты были обратимы. | | | | | | | | |

### 3.3.3. Генотоксичность

Энзалутамид не индуцировал мутации при количественном анализе микробного мутагенеза (в тесте Эймса), а также не проявлял кластогенность при цитогенетическом анализе ни в условиях *in vitro* на клетках мышиной лимфомы, ни в условиях *in vivo* в микроядерном тесте на мышах (исследования PRO3100NC34 и 9785-TX-0005).

Исходя из результатов определения генотоксичности in silico (компьютерного моделирования), а также данных *in vitro*, имеющиеся данные не указывают на риск проявления генотоксичности у метаболитов энзалутамида, примесей или продуктов его распада (исследования PRO3100NC020, PROC3100NC021, PRO3100NC022, MDV3100NC034, MDV3100NC035, PRO3100NC88, PRO3100NC123, PRO3100NC124 и PRO3100NC157).

**Таблица 3-5.** Генотоксические эффекты MDV3100

| **Тип исследования, идентификатор исследования/GLP** | **Тест-система** | **Концентрации/диапазон концентраций/система метаболизма** | **Результаты Положительные/отрицательные/эквивалентные** |
| --- | --- | --- | --- |
| Анализ обратных мутаций в микросомах *Salmonella, Escherichia coli* и млекопитающих с подтверждающим анализом/ PRO3100NC35/GLP | *Salmonella typhimurium* (TA98, TA100, TA1535 и TA1537)*, Escherichia coli* (WP2uvrA) | 156, 313, 625, 1250, 2500, 5000 +/- S9 | Отрицательный |
| L5178Y  TK+/- Анализ прямых мутаций лимфомы мыши с подтверждающим анализом/ PRO3100NC34/GLP | Клетки лимфомы мыши (L5178Y) | 5–200 мкг/мл +/- S9 | Отрицательный |
| Микроядерный тест на мышах, перорально получавших MDV3100 / 9785- TX-0005/GLP | Хромосомные аберрации, мыши/Crlj:CD1( ICR) | 0, 7,5, 15 и 30 мг/кг/сутки | Отрицательный |

### 3.3.4. Канцерогенность

Программа оценки канцерогенности началась в поддержку регистрации энзалутамида для его применения на более ранней стадии развития заболевания – рака предстательной железы. Эта программа включает завершенное 26-недельное исследование канцерогенности на мышах Tg rasH2 (исследование 9785-TX-0020) и 2-летнее исследование канцерогенности на крысах WH (исследование 9785-TX-0017); также в поддержку [расчета] экспозиций свободного вещества проведено исследование связывания *in vitro* с белками плазмы у этих видов животных (исследование 9785‑ME‑0045).

В исследовании 9785-TX-0020 не выявлено связанных с энзалутамидом неопластических изменений, и у энзалутамида, вводимого в дозах до 20 мг/кг в сутки, не выявлен канцерогенный потенциал в отношении склонных к опухолям мышей Tg rasH2. Уровень воздействие энзалутамида в плазме (по данным Cmax и AUC24h) при введении дозы 20 мг/кг в сутки аналогичен таковому в равновесном состоянии у больных мКРРПЖ, получавших ежедневно дозу 160 мг этого препарата [5].

В 2-летнем исследовании канцерогенности на крысах 9785-TX-0017 с пероральным приемом препарата (с применением доз: 0, 10, 30 и 100 мг/кг/сут) у самцов крыс WH с исследуемым лечением связывали повышенную частоту случаев развития следующих опухолей: опухоль яичек из клеток Лейдига (при дозах ≥ 10 мг/кг/сут); доброкачественная тимома в вилочковой железе (≥ 10 мг/кг/сут); и уротелиальная папиллома/карцинома в мочевом пузыре, аденома в дистальной части гипофиза и фиброаденома в молочной железе (100 мг/кг/сут). У самок крыс WH отмечена повышенная частота случаев связанного с лечением развития аденомы дистальной части гипофиза (при дозах ≥ 30 мг/кг/сут) и доброкачественной гранулезоклеточной опухоли в яичнике (100 мг/кг/сут). За исключением новообразований мочевого пузыря, эти опухоли наблюдали в органах, которые регулируются через гипоталамо-гипофизарно-гонадную гормональную ось; их возникновение считают связанным с фармакологической активностью энзалутамида. При введении доз 10, 30 и 100 мг/кг/сут кратность уровня экспозиции энзалутамида у самцов крыс, в сравнении с таковой у людей, принимающих энзалутамид в дозе 160 мг/сут, составляла 0,28-, 0,76- и 1,4 раза, в то время как кратность экспозиции неактивного карбоксикислотного метаболита составляла 0,17-, 0,44- и 1,7 раза соответственно (таблица 3-6). При всех уровнях доз воздействие активного метаболита, *N*-дезметилэнзалутамида, у самцов крыс было менее чем 0,12-кратным.

**Таблица 3-6.** Кратность экспозиции энзалутамида и его метаболитов у крыс по отношению к уровню их экспозиции у людей.

| Аналит | Величина AUC у человека  (мкг∙ч/мл)\* | Кратность уровня экспозиции | | | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 10 мг/кг | | 30 мг/кг | | 100 мг/кг | |
| Мужского пола | Женского пола | Мужского пола | Женского пола | Мужского пола | Женского пола |
| Энзалутамид | 322 | 0,28 | 0,34 | 0,76 | 0,89 | 1,4 | 1,9 |
| Карбоксикислотный метаболит | 193 | 0,17 | 0,19 | 0,44 | 0,54 | 1,7 | 1,5 |
| *N*‑дезметилэнзалутамид | 278 | 0,017 | 0,0044 | 0,062 | 0,013 | 0,12 | 0,037 |
| **Примечание:**  \* В День 178 после ежедневного введения энзалутамида в дозе 160 мг (исследование 9785-CL-0007). | | | | | | | |

### 3.3.5. Репродуктивная и онтогенетическая токсичность

Влияние MDV3100 на репродуктивную систему оценивалось в ходе общих токсикологических исследований, в ходе которых были получены значимые результаты и наблюдались изменения масс предстательной железы, семенных пузырьков, яичек и придатков. В исследовании, проведенном для оценки влияния препарата на репродуктивные ткани у самцов собак, наблюдалось транзиторное воздействие на репродуктивные органы. В исследовании эмбрио-фетального развития на мышах MDV3100 вызывал преждевременные роды и гибель плода. Отмечено также снижение массы тела плода и высокая частота встречаемости аномалий внешнего строения и скелета, таких как уменьшение аногенитального расстояния и расщелина нёба (таблица 3-7).

**Таблица 3-7.** Предварительное (не-GLP) исследование влияния перорального введения MDV3100 на эмбрио-фетальное развитие у мышей.

| **Тип исследования/ идентификатор исследования** | **Вид; число**  **Самки/группа** | **Способ применения и дозы** | **Продолжительность дозирования** | **Основные результаты** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Эмбрио-фетальное развитие / 9785-TX-0006 | Мыши/Crlj:CD1(IC R)/8 | Перорально через желудочный зонд 10, 30 60 мг/кг | G6-15 | 10, 30, 60: уменьшение аногенитального расстояния 30, 60: расщелина нёба. 60: низкая масса тела плода. Скелетные аномалии и вариации. Задержка окостенения. |

Макроскопические и микроскопические результаты, наблюдаемые в предстательной железе, семенных пузырьках, семенниках и придатках у крыс и собак, согласуются с первичными фармакологическими свойствами MDV3100 и ранее наблюдались при использовании нестероидных антиандрогенных соединений, таких как бикалутамид. Качественно сходные эффекты в отношении мужских репродуктивных органов описаны для ингибитора биосинтеза андрогенов абиратерона [6].

У кроликов при введении им препарата в дозах до 10 мг/кг/сут никакого связанного с энзалутамидом влияния на материнский организм или на развитие эмбриона/ плода не выявлено (исследование 9785-TX-0012). Результаты исследования эмбриофетальной токсичности у мышей (исследование 9785-TX-0009) показали, что энзалутамид вызывает у беременных самок преждевременные роды и зависимое от дозы повышение частоты возникновения (у плодов) уменьшенного аногенитального расстояния и скелетных аномалий, таких как расщелина неба, связанная с отсутствием нёбной кости. Предполагается, что эти эффекты связаны с фармакологической активностью энзалутамида, поскольку их ранее регистрировали у крыс, получавших лечение бикалутамидом [7], а также у мышей и кроликов, получавших ацетат хлормадинона [8]. Исходя из результатов исследования эмбриофетальной токсичности и известной репродуктивной токсичности и эмбриофетальной токсичности других антиандрогенов, предполагается, что энзалутамид может причинять вред плоду и в этой связи противопоказан беременным женщинам.

На самцах собак проведено сокращенное 3-дневное токсикологическое исследование многократных доз для оценки потенциального токсического воздействия энзалутамида на мужскую репродуктивную систему и обратимость изменений (исследование PRO3100NC101). Полученные результаты свидетельствуют о том, что краткосрочное пероральное лечение самцов собак энзалутамидом (в дозе 30 мг/кг/сутки) вызывало полностью обратимые эффекты в отношении мужских репродуктивных органов.

### 3.3.6. Токсикокинетика

В исследованиях метаболизма 14C-MDV3100 было показано, что MDV3100 интенсивно метаболизируется в организме крыс, собак и человека по одним и тем же путям фазы I, в основном через реакции деметилирования, окисления и гидролиза. В 1-недельном токсикокинетическом исследовании на крысах и продолжающемся 39-недельном токсикологическом исследовании на собаках максимальная средняя экспозиция М1 у крыс и собак составила 31-62 % и 96-125 %, соответственно, от средней экспозиции М1 у людей, когда пациенты получали 160 мг/сут MDV3100 до равновесного состояния. С другой стороны, самые высокие средние значения экспозиции М2 у крыс и собак составляли менее 10 % от средних значений экспозиции М2 у человека.

Перорально введенный MDV3100 выводится в основном в виде метаболитов с мочой и фекалиями у крыс и собак. У крыс моча и фекалии имеют одинаковую значимость, в то время как у собак и людей основным путем выведения является мочевыделительная система.

### 3.3.7. Местная переносимость

Каких-либо исследований местной переносимости не проводили.

### 3.3.8. Другие исследования токсичности

**3.3.8.1. Примеси**

Заявитель представил исследование, подтверждающее возможность применения препарата на более широкой популяции, для оценки токсического потенциала примесей, содержание которых в предполагаемой клинической серии MDV3100 было выше, чем в серии, использовавшейся в предыдущем 4-недельном исследовании токсичности на крысах (PRO3100NC31). Токсикологические нежелательные эффекты, наблюдавшиеся в данном исследовании, были аналогичны тем, которые были выявлены в предыдущем 4-недельном исследовании на крысах (PRO3100NC17). При сравнении с результатами других исследований токсичности на крысах не было выявлено дополнительных токсикологических результатов, связанных с профилем примесей.

Технологические примеси MDV3100 были оценены на предмет наличия структурных сигналов с помощью программы DEREK. Предупреждения о генотоксичности касались предшественников P1 и P2 MDV3136 (5-амино-2-цианобензотрофторидный предшественник MDV3100). Дальнейшая оценка заключалась в проведении сокращенного теста Эймса, в котором использовались только 2 штамма *Salmonella typhimurium*. В данном исследовании оба соединения были цитотоксичны, а одно из них вызывало небольшое увеличение числа ревертантных колоний штамма T100 в самой высокой из испытанных концентраций. Заявитель пришел к выводу, что эти потенциально генотоксические предшественники должны контролироваться производственными процессами до порога токсикологической опасности в 5,0 мкг/сут или 30 ppm. Несмотря на то, что проведенное тестирование (сокращенный тест Эймса) не соответствовало установленным указаниям и рекомендациям, учитывая показания к применению препарата Кстанди и то, что данные примеси должным образом контролируются в процессе производства, дальнейших исследований не требуется.

**3.3.8.2. Токсичность ККМГ**

ККМГ (каприлокапроил полиоксиглицериды [НФ] или каприлокапроил макроголглицериды (Евр. фарм.)) представляет собой неионогенное амфифильное вспомогательное вещество для фармацевтических препаратов. Применяется в качестве растворителя для плохо растворимых лекарственных средств в жидких и капсулированных пероральных формах. ККМГ показал низкую токсичность для крыс с LD50 22 г/кг при пероральном введении (таблица 3-8).

**Таблица 3-8.** Сводные данные по токсичности ККМГ

| **Вид** | **Путь введения** | **Продолжительность** | **Доза** | **Значимые результаты** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Мыши | Аспирация | До 28 дней | 0,02 %, 1 % | 1 % Лабрасол ↑ общий белок и миелопероксидаза; легкий легочный застой при обеих концентрациях. |
| Крысы | Перорально (через желудочный зонд) | Однократно | 20, 22,4, 25,1, 28,21, 31,6 г/кг | LD50: 22 г/кг; нетоксично |
| ADME | 10, 150 мг/кг/сут | Значимых результатов не зарегистрировано |
| Эмбрио-фетальное развитие | 0, 1000, 2000, 3000 мг/кг/сут | NOEL: 3000 мг/кг/сут; нет признаков тератогенности |
| 14 дней | 0, 100, 300, 1000, 3000 мг/кг/сут | NOAEL: 3000 мг/кг/сут |
| 6 месяцев | 0, 300, 1000, 3000 мг/кг/сут | NOEL: 300 мг/кг/сут; NOAEL: 3000 мг/кг/сут |
| Внутривенно | 28 дней | 10 мг/кг/сут | Хорошая переносимость |
| Накожное применение | Патч-тест | 0,02 мл/крыса | Очень хорошая переносимость |
| Офтальмологическое введение | Однократно | местно | Незначительное раздражающее действие |
| Собаки | Перорально (капсулы) | 14 дней | 0, 100, 300, 1000, 3000 мг/кг/сут | В группе высоких доз – умеренное гнойное воспаление легких. Отсутствие нежелательных эффектов на выживаемость и клинические показатели |
| 13 недель | 0, 300, 1000, 3000 мг/кг/сут | NOEL: 1000 мг кг/сут; NOAEL: 3000 мг/кг/сут |
| Кролики | Накожное применение | Патч-тест | 0,5 мл | Хорошая переносимость |
| Офтальмологическое введение | Однократно | 0,1 мл | Незначительное раздражающее действие |
| **Примечание:**  ↑ ADME — абсорбция, распределение, метаболизм, выведение; г/кг — граммов на килограмм; LD50— летальная доза для 50 % животных; мг/кг/сут — миллиграммов на килограмм в сутки; мл — миллилитры; NOEL — доза препарата, не приводящая к развитию наблюдаемых явлений; NOAEL — доза препарата, не приводящая к развитию наблюдаемых нежелательных явлений. | | | | |

**3.3.8.3. Фототоксичность**

Фототоксический потенциал MDV3100 (исследование № 9785-TX-0001) оценивали в культивируемых клетках фибробластов мыши (Balb/c 3T3) с использованием света с длиной волны ≥280 нм. MDV3100 не вызывал фототоксичности в культивируемых клетках млекопитающих.

## Список литературы

1. Tran C, Ouk S, Clegg NJ, Chen Y, Watson PA, Arora V, et al. Development of a second-generation antiandrogen for treatment of advanced prostate cancer. Science. 2009;324(5928):787–790. doi: 10.1126/science.1168175.
2. Gibbons, J.A., Ouatas, T., Krauwinkel, W. et al. Clinical Pharmacokinetic Studies of Enzalutamide. Clin Pharmacokinet. 54, 1043–1055 (2015). <https://doi.org/10.1007/s40262-015-0271-5>
3. CHMP assessment report Xtandi enzalutamide Procedure No EMEA/H/C/00263 <https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/xtandi-epar-public-assessment-report_en.pdf>
4. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\_docs/nda/2012/203415Orig1s000ClinPharmR.pdf [203415Orig1s000ClinPharmR.pdf (fda.gov)](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/203415Orig1s000ClinPharmR.pdf)
5. PrXtandi® Enzalutamide capsules 40 mg. Product Monograph Date of Initial Approval: May 28, 2013. Date of Revision: January 14, 2019 [Xtandi\_PM\_EN.pdf (astellas.com)](https://www.astellas.com/ca/system/files/pdf/Xtandi_PM_EN.pdf)
6. Зитига: отчет о публичной оценке EPAR[(http://www.ema.europa.eu/docs/en\_GB/document\_library/EPAR\_- \_Public\_assessment\_report/human/002321/WC500112860.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002321/WC500112860.pdf))
7. Iswaran TJ, Imai M, Betton GR, Siddall RA. An overview of animal toxicology studies with bicalutamide (ICI 176,334). J Toxicol Sci. 1997;22:75-88
8. Takano K, Yamamura H, Suzuki M, Nishimura H. Teratogenic effect of chlormadinone acetate in mice and rabbits. Proc Soc Exp Biol Med. 1966;121:455-7.

# 4. ДЕЙСТВИЕ У ЧЕЛОВЕКА

## Введение и резюме

Клинических исследований препарата DT-ENZ, капсулы 40 мг (АО «Р-Фарм», Россия) не проводилось. Так как препарат DT-ENZ, разработанный партнером АО «Р-Фарм» Intas Pharmaceuticals Ltd, Индия, представляет собой воспроизведенный препарат энзалутамида, ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата Кстанди, капсулы 40 мг (Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нидерланды), которому DT-ENZ полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего вещества, лекарственной форме и дозировке референтному препарату энзалутамид Кстанди (владелец РУ - Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нидерланды), имея минимальные отличия в качественном и количественном составе некоторых вспомогательных веществ. В связи с этим ниже приводятся данные об эффектах энзалутамида у человека, полученные в исследованиях препарата Кстанди®. Клинических исследований лекарственного препарата DT-ENZ пока не проводилось.

Результаты доклинических фармакологических исследований демонстрируют, что энзалутамид является ингибитором сигнального пути АР, блокируя его. Энзалутамид конкурентно ингибирует связывание андрогенов с AР и тем самым ингибирует транслокацию AР в ядро клетки и образование комплекса AР с хроматином.

Фармакокинетику и метаболизм энзалутамида оценивали у более чем 2500 больных раком предстательной железы и у более чем 200 лиц, включая здоровых мужчин и лиц с легкой, умеренной или тяжелой печеночной недостаточностью. Индивидуальные суточные дозы препарата при этом варьировали от 30 до 600 мг [1].

После перорального приема энзалутамида у больных КРРПЖ медиана времени достижения максимальных концентраций энзалутамида в плазме составляла 1 час, а средний конечный период полувыведения составлял 5,8 суток. Равновесное состояние энзалутамида достигалось к 28-му дню, а коэффициент кумуляции составил 8,3. В равновесном состоянии энзалутамид в диапазоне доз от 30 до 360 мг/сут показывал примерно пропорциональную дозе фармакокинетику.

В исследовании баланса масс и биотрансформации у здоровых добровольцев мужского пола показано, что элиминация энзалутамида в первую очередь обусловлена печеночным метаболизмом.

Результаты исследования по влиянию пищи показали, что пища не оказывает клинически значимого влияния на AUC энзалутамида или *N*-дезметилэнзалутамида, поэтому энзалутамид можно принимать независимо от приема пищи [2].

К настоящему времени эффективность применения энзалутамида у больных раком предстательной железы оценивали в 9 рандомизированных контролируемых исследованиях фазы 3 [3].

В 2 опорных, рандомизированных, плацебо-контролируемых исследованиях (PREVAIL и AFFIRM с участием мужчин, страдающих мКРРПЖ, лечение энзалутамидом показало статистически значимое преимущество над применением плацебо по нескольким клинически значимым конечным точкам, таким как ОВ, рВБП, время до первого явления костного осложнения, время до прогрессирования по результатам оценки ПСА, частота ответа по ПСА, наилучший общий ответ по оценке мягких тканей и качества жизни при использовании FACT-P [4,5].

По состоянию на 2021 г. более 9000 больных раком предстательной железы, более 400 больных раком молочной железы, более 100 больных ГЦК и более 300 лиц в отсутствие известного рака, включая здоровых мужчин и лиц с печеночной недостаточностью, получили по меньшей мере 1 дозу энзалутамида. Во всех исследованиях по программе разработки энзалутамида с участием больных раком предстательной железы после завершения исходного исследования или завершения основного анализа участникам предлагают продолжать лечение энзалутамидом в открытом режиме. Пациентам, участвующим в программе благотворительного использования, предложен переход на имеющийся в продаже энзалутамид.

Анализ объединенных данных 5 исследований Фазы 3 (PROSPER, ARCHES, AFFIRM, PREVAIL и Asian PREVAIL) показал, что в группе энзалутамида наиболее частыми нежелательными явлениями на фоне лечения (НЯФЛ) (отмеченными у ≥ 10% пациентов) были утомляемость, боль в спине, тошнота, приливы, запор, артралгия, снижение аппетита, диарея, гипертензия, астения, падение, боль в конечности, скелетно-мышечная боль и головная боль. Нежелательными явлениями, представляющими особый интерес (НЯОИ), при применении энзалутамида являются конвульсии/судороги, когнитивные нарушения и расстройства памяти, явления, связанные с утомляемостью, нейтропения/снижение числа нейтрофилов, падения, переломы и гипертензия.

## 

## 4.1. Фармакокинетика и фармакодинамика у человека

**4.1.1. Фармакокинетика**

Клиническая разработка энзалутамида включала исследования фармакокинетики, где были оценены 7 вариантов доз (20, 60, 150, 240, 360, 480 и 600 мг/сут). В исследование включали больных КРРПЖ как без предшествующей химиотерапии доцетакселом, так и с ней, с гистологически подтвержденной аденокарциномой предстательной железы и кастрационным уровнем тестостерона < 50 нг/дл. Подходящая доза была выбрана на основании нескольких факторов, включая фармакокинетику, эффективность и безопасность. Энзалутамид во всех дозах вызывал существенное изменение связывания ФДГ, максимальный эффект был достигнут при концентрациях в плазме крови 5–15 мкг/мл, свидетельствуя, что это концентрация, при которой связывание АР энзалутамидом являлось насыщенным [6]. Данные концентрации в плазме крови были согласованно достигнуты у пациентов, получающих препарат в дозе 150 мг/сут, но не у больных, получавших более низкие дозы. Отсутствовали выраженные различия противоопухолевого эффекта доз 150 и 240 мг/сут, тем не менее было сообщено об утомляемости III степени у 10 % пациентов, получающих дозу 240 мг/сут, но лишь у 2 % больных, получавших 150 мг/сут. У 3 (по 1 в группах доз 360, 480 и 600 мг/сут) пациентов возникли судороги, ни один из больных не отмечал возникновения судорог при более низких дозах. По причине этого, а также ввиду частой необходимости досрочного прекращения лечения при более высоких дозах доза 240 мг/сут была объявлена максимальной переносимой дозой. Твердые желатиновые капсулы по 30 мг были заменены на мягкие желатиновые по 40 мг для уменьшения требуемого их количества для достижения правильной дозы; таким образом, в исследованиях III фазы использовали дозу 160 мг/сут, а не 150 мг/сут [7,8].

**Всасывание**

Энзалутамид относится к 2 классу молекул по биофармацевтической классификационной системе (Biopharmaceutical Classification System – BCS) с высокой проницаемостью и низкой растворимостью.

Максимальная концентрация энзалутамида в плазме крови (Cmax) у пациентов наблюдается через 1-2 часа после применения. Исследование пероральной биодоступности не проводилось. По данным исследования баланса масс у человека, всасывание энзалутамида при приеме внутрь оценивается не менее чем в 84,2 %. Энзалутамид не является субстратом эффлюксных транспортеров P-gp и BCRP. В равновесном состоянии средние значения Cmax энзалутамида и его активного метаболита составляют 16,6 мкг/мл (23 % коэффициент вариации (КВ)) и 12,7 мкг/мл (30 % КВ) соответственно.

Проницаемость MDV3100 *in vitro* высока, а при исследовании баланса масс 71 % дозы выводилось с мочой и 13 % дозы в виде метаболитов с фекалиями, что свидетельствует о высокой степени всасывания. С учетом этого и низкой растворимости в воде MDV3100 можно отнести к веществам II класса по BCS.

Растворимость MDV3100 повышается при использовании ККМГ (эмульгатора/поверхностно-активного вещества). При предлагаемой дозировке предполагается однократное введение почти 4 г ККМГ. Помимо повышения растворимости плохо растворимых веществ, ККМГ, по литературным данным, может являться ингибитором Pgp.

Прием пищи с высоким содержанием жиров не повлиял на общую экспозицию MDV3100, но привел к снижению Cmax примерно на 30 % и замедлению всасывания (tmax 2 часа вместо 1 часа натощак) [9].

**Распределение**

Средний кажущийся V/F энзалутамида у пациентов составляет 110 л (исследование S-3100-1-01) или приблизительно в 2,6 раза больше общего объема жидкости в организме (42 л) [10], что свидетельствует об обширном внесосудистом распределении. Данные *in vitro* свидетельствуют о высоком связывании с белками как MDV3100 (97-98 %), так и основных метаболитов в плазме крови (M1 – 98 %, M2 – 95-97 %). Альбумин, по-видимому, является наиболее важным связывающим белком. Данные свидетельствуют об отсутствии зависимости связывания от концентрации. Влияние легкой и умеренной степени почечной недостаточности на степень связывания белка считалось низким. Влияние тяжелой почечной недостаточности на степень связывания с белками не изучалось. Связывание с белком M2 составило 95 % в исследовании связывания с белками *in vitro* и 97 % в исследовании печеночной недостаточности. Связывание с белками *in vitro* указывает на существенно большую несвязанную фракцию M2 (3-5 %), чем MDV3100 (2-3 %). Данные *ex vivo* указывают на несколько большую долю несвязанной фракции для М2 (2,6-3,6 %; связывание с белком 96-97 %), чем для MDV3100 (1,5-2,4 %, связывание с белком 98 %), но разница не столь значительна, как это следует из данных *in vitro*.

**Метаболизм**

Определение профиля метаболитов посредством экспериментальной жидкостной хроматографии-масс-спектрометрии в остаточных образцах пациентов после исследования I/II фазы установило 2 избыточных метаболита: карбоксикислотный метаболит и *N*-дезметилэнзалутамид. В течение нескольких месяцев после этого открытия метод жидкостной хроматографии-тандемной масс-спектрометрии был валидирован для одновременного измерения концентрации энзалутамида и 2 избыточных продуктов его метаболизма в плазме крови человека. Это явилось важным инструментом для оптимизации дозы и схемы применения энзалутамида при различных патологических состояниях или при комбинации его с другими лекарственными средствами [11].

Для оценки баланса массы и получения метаболических профилей здоровым добровольцам однократно перорально вводили дозу 160 мг (100 мкКи) 14C-энзалутамида (исследование 9785-CL-0001) [12]. Пути биотрансформации у животных и людей были схожими. Поскольку во время процедур экстракции образцов уровень извлечения 14C, как правило, составлял 100 %, у людей предположительно отсутствуют реакционноспособные метаболиты. Карбоксикислотный метаболит и *N*-дезметилэнзалутамид формировались медленно. После однократного введения дозы 160 мг энзалутамида здоровым добровольцам пиковые концентрации в плазме карбоксикислотного метаболита, как правило, достигаются через 4–6 дней, а пиковые концентрации в плазме *N*-дезметилэнзалутамида – через 5,5–6 дней. В равновесном состоянии активный метаболит, *N*-дезметилэнзалутамид, в плазме циркулирует примерно в той же концентрации, что и энзалутамид, тогда как плазменные концентрации неактивного карбоксикислотного метаболита примерно на 25 % ниже, чем у энзалутамида (исследование 9785‑CL-0001).

Исследования *in vitro* показывают, что энзалутамид метаболизируется при участии изоферментов CYP2C8 и CYP3A4/5, оба из которых играют роль в образовании *N*-дезметилэнзалутамида (исследование 9785-ME-0001). Результаты клинического исследования ЛВ с участием здоровых добровольцев (исследование 9785-CL-0006) подтвердили, что CYP2C8 играет важную роль в метаболизме энзалутамида и формировании *N*-дезметилэнзалутамида. Кроме того, в исследовании *in vitro* показано, что hCES1 способна катализировать образование карбоксикислотного метаболита из энзалутамида и *N*-дезметилэнзалутамида (исследование 9785-ME-0042) [13].

**Выведение**

MDV3100 выводится преимущественно печенью, а почечная экскреция неизмененного препарата незначительна (<0,2 % от дозы). MDV3100 – препарат с низкой экстракцией, его клиренс при пероральном введении составляет около 0,55 л/ч. Метаболиты MDV3100 выводятся в основном с мочой, причем наиболее распространенным метаболитом в моче является M1, за которым следует M7. Соответствующей экскреции с желчью, по-видимому, не происходит. Средний кажущийся клиренс (CL/F) энзалутамида у пациентов составляет от 0,520 до 0,564 л/ч. После перорального приема 14С-энзалутамида 84,6 % радиоактивности выводится к 77-му дню после приема: 71,0 % выводится с мочой (преимущественно в виде неактивного метаболита, со следами энзалутамида и активного метаболита), 13,6 % – с калом (0,39 % от дозы в виде неизмененного энзалутамида) [9].

**Линейность фармакокинетики**

Средний период полувыведения у пациентов после приема одной дозы составляет 5,8 дня. В фармакокинетических исследованиях было показано, что энзалутамид медленно выводится из плазмы крови с длительным t ½ у разных видов. При ежедневном пероральном введении средний индекс накопления у человека составляет примерно 8,3, что отражает длительный t ½ по отношению к периоду введения препарата (исследование S-3100-1-01) [13].

Благодаря продолжительному t1/2, суточные колебания концентрации препарата в плазме невелики (среднее соотношение максимальной и минимальной концентраций 1,25), что напоминает постоянную инфузию (исследование S-3100-1-01). В равновесном состоянии значения Cmin энзалутамида карбоксикислотного метаболита и N-дезметилэнзалутамида составляют 11,4 мкг/мл, 8,44 мкг/мл и 13,0 мкг/мл соответственно (исследование AFFIRM). В равновесном состоянии значения Cmin энзалутамида у отдельных пациентов оставались постоянными в течение более 1 года длительной терапии, демонстрируя линейную фармакокинетику после достижения равновесного состояния (AFFIRM). В диапазоне доз от 30 мг до 600 мг никаких серьезных отклонений от пропорциональности дозе или линейности не наблюдается (исследование S-3100-1-01).

**Фармакокинетика у особых групп пациентов**

Официальных исследований по оценке влияния таких внутренних факторов, как возраст, раса, масса тела, рост или функция почек, на ответ и экспозицию MDV3100 не проводилось. Влияние ковариат пациента (масса тела, возраст, сывороточный креатинин) на экспозицию MDV3100 было оценено с помощью линейной регрессии и популяционного ФК анализа, показавшего, что корректировка дозы не требуется и что эти ковариаты не оказывают клинически значимого влияния на экспозицию MDV3100.

***Почечная недостаточность***

Официальные исследования почечной недостаточности для энзалутамида не проводились. Пациенты с креатинином сыворотки крови > 177 мкмоль/л (2 мг/дл) были исключены из клинических исследований. По данным исследований фазы III клинически значимого влияния функции почек на клиренс MDV3100 не наблюдалось.

***Печеночная недостаточность***

Фармакокинетика энзалутамида изучалась у пациентов с исходно легкой (N = 6) или умеренной (N = 8) печеночной недостаточностью (класс А и В по Чайлд-Пью, соответственно) и у 14 сопоставимых контрольных участников с нормальной печеночной функцией. После однократного приема энзалутамида в дозе 160 мг AUC и Cmax энзалутамида у участников с легкими нарушениями повышались на 5 % и 24 % соответственно, а AUC и Cmax энзалутамида у участников с умеренными нарушениями повышались на 29 % и снижались на 11 % соответственно по сравнению со здоровыми добровольцами контрольной группы. Для суммы несвязанного энзалутамида и несвязанного активного метаболита AUC и Cmax у пациентов с легкими нарушениями увеличивались на 14 % и 19 % соответственно, а AUC и Cmax у пациентов с умеренными нарушениями увеличивались на 14 % и уменьшались на 17 % соответственно по сравнению со здоровыми добровольцами контрольной группы. Однако у пациентов в группе с умеренной печеночной недостаточностью наблюдалось лишь незначительное ухудшение показателей, свидетельствующих о метаболической функции (альбумин, протромбиновое время), и поэтому нельзя исключить более значительного эффекта у других пациентов с умеренной печеночной недостаточностью.

Пациенты с исходно тяжелой печеночной недостаточностью (класса С по Чайлд-Пью) были исключены из клинических исследований. Данные по пациентам с тяжелой почечной или печеночной недостаточностью отсутствуют.

***Расовая принадлежность***

Большинство пациентов в клинических исследованиях (> 92 %) были европеоидной расы, поэтому выводы о влиянии расовой принадлежности на фармакокинетику энзалутамида сделать невозможно.

***Возраст***

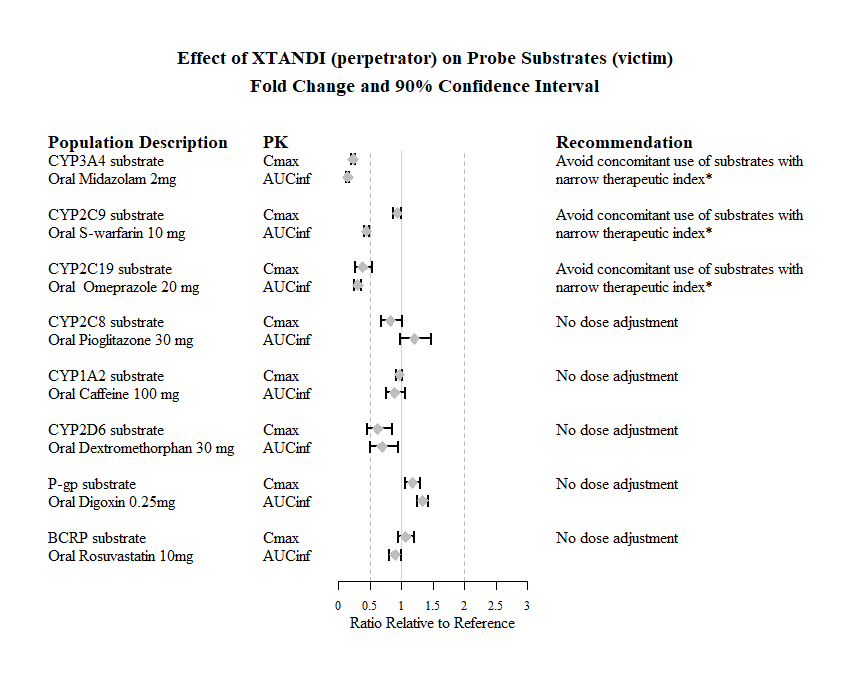
В популяционном фармакокинетическом анализе не было выявлено клинически значимого влияния возраста на фармакокинетику энзалутамида [9].

**Фармакокинетические лекарственные взаимодействия**

Потенциал энзалутамида для влияния на фармакокинетику других препаратов оценивали в серии экспериментов *in vitro*. Основываясь на полученных *in vitro* результатах, у больных КРРПЖ проводили фенотипические исследования различных ЛВ в условиях *in vivo* (исследования 9785‑CL‑0007 и 9785-CL-0406). В этих исследованиях перед введением энзалутамида и одновременно с ним (после не менее чем 50 дней введения препарата в дозе 160 мг) испытуемым однократно перорально вводили зондирующую смесь субстратов CYP (для изоферментов CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и/или CYP3A4). В равновесном состоянии энзалутамид является сильным индуктором изофермента CYP3A4 и умеренным индуктором CYP2C9 и CYP2C19. Энзалутамид не вызывал клинически значимых изменений экспозиции субстратов для CYP1A2, CYP2C8 или CYP2D6. В исследовании межлекарственного взаимодействия у пациентов с КРРПЖ (исследование 9785-CL-0018) однократная пероральная доза смеси переносчика субстрата P-gp и BCRP (белка резистентности рака молочной железы) вводилась до и одновременно с энзалутамидом (как минимум после 55 дней лечения в дозировке 160 мг в день). Результаты показали, что в равновесном состоянии энзалутамид является слабым ингибитором P-gp. Энзалутамид не вызывал клинически значимых изменений в воздействии субстрата BCRP [14,15]. Результаты в обобщенном виде представлены на рис. 4-1.

Исследование *in vitro* по замещению в сайтах связывания белка в человеческой плазме для оценки потенциала ЛВ с энзалутамидом показало, что энзалутамид не замещается другими препаратами с высоким потенциалом связывания (варфарин, ибупрофен и салициловая кислота; исследование 9785-ME-0017).

**Рисунок 4-1.** Влияние энзалутамида на другие препараты.



**Рекомендация**

Избегать сопутствующего применения субстратов с узким терапевтическим индексом\*

Избегать сопутствующего применения субстратов с узким терапевтическим индексом\*

Избегать сопутствующего применения субстратов с узким терапевтическим индексом\*

Коррекция дозы не требуется

Коррекция дозы не требуется

Коррекция дозы не требуется

Коррекция дозы не требуется

Коррекция дозы не требуется

**0,0 0,5 1,0 1,5 2,02,5 3,0**

**Соотношение показателей при сравнении со стандартом**

**ФK параметр**

**Описание популяции**

Субстрат CYP3A4,

пероральный мидазолам, 2 мг

Субстрат CYP2C9,

пероральный S-варфарин, 10 мг

Субстрат CYP2C19,

пероральный омепразол, 20 мг

Субстрат CYP2C8,

пероральный пиоглитазон, 30 мг

Субстрат CYP1A2,

пероральный кофеин, 100 мг

Субстрат CYP2D6,

пероральный декстрометорфан, 30 мг

Субстрат P-gp,

пероральный дигоксин, 0,25 мг

Субстрат BCRP,

пероральный розувастатин, 10 мг

**Примечание:** BCRP: белок резистентности рака молочной железы; CYP — система цитохрома P450; P-gp: P-гликопротеин; ФK — фармакокинетика. Источник: неопубликованные данные

***In vitro***

Все эксперименты *in vitro* были ограничены диапазоном концентраций из-за низкой растворимости MDV3100 в воде. Для оценки клинической значимости данных *in vitro* в таблице 4-1 приведены данные исследования многократных доз (9785-CL-0007) и исследования связывания с белками *in vitro* (9785-ME-0018) [9].

**Таблица 4-1.** Данные исследования многократных доз (9785-CL-0007) и исследования связывания с белками *in vitro* (9785-ME-0018).

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Cmax при равновесном состоянии (мкг/мл)** | **Связывание с белками (%)** | **Несвязанная Cmax**  **(мкг/мл)** | **Несвязанная Cmax**  **(мкM)** |
| MDV3100 | 17 | 97-98 % | 0,5 | 1,1 |
| M1 | 9 | 98 % | 0,2 | 0,4 |
| M2 | 13 | 95 % | 0,7 | 1,4 |

*Индукция CYP*

В исследовании PRO3100NC23 оценивался индукционный потенциал MDV3100 *in vitro*. В гепатоцитах человека от 3 доноров до и после 72 ч инкубации с MDV3100 определяли уровень мРНК CYP3A4 и CYP2B6 (маркеры PXR/CAR) и CYP1A2 (маркер индукции Ah-рецепторов). Использовались концентрации 2,5 (максимальная растворимость), 0,5 и 0,1 мкΜ.

В гепатоцитах всех трех доноров наблюдался индуцирующий эффект MDV3100 на мРНК CYP3A4, в то время как для CYP2B6 у 2 из 3 доноров наблюдалась зависимая от концентрации тенденция к индукции. Результаты для CYP1A2 были менее очевидны: последовательного зависимого от концентрации увеличения мРНК не наблюдалось. Наблюдаемые эффекты были существенно ниже, чем у положительных контролей.

*Ингибирование CYP*

В исследовании PRO3100NC24 оценивался ингибирующий потенциал MDV3100 в отношении CYP *in vitro*. CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 и 3A4/5 исследовались в объединенных микросомах печени со специфическими маркерными субстратами. Использовали концентрации MDV3100 от 0,04 до 39 мкг/мл, причем оценивали как обратимость, так и зависимость от времени (предварительная инкубация 30 минут).

MDV3100 вызывал прямое ингибирование CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 и CYP2C19 со значениями IC50 42 мкМ, 10 мкМ, 50 мкМ и 23 мкМ, для остальных ферментов ингибирующая IC50 составляла >84 мкМ. Самые низкие значения IC50 наблюдались для CYP2C8 и CYP2C19, а Ki для этих ингибиторов были определены на уровне 5,5 и 8,6 мкМ соответственно.

Небольшое увеличение ингибирующего потенциала при предварительной инкубации (ингибирование в зависимости от времени) наблюдалось для CYP1A2, но не для других исследуемых ферментов. Дальнейшие эксперименты показали, что увеличение ингибирования не требует НАДФ, но не устойчиво к разбавлению, и заявитель предполагает, что зависимое от времени явление может быть связано с образованием метаболита, который является более мощным ингибитором CYP1A2.

В аналогичном исследовании 9785-ME-0009 изучался метаболит M1, при этом значение IC50 было больше максимальной исследуемой концентрации 300 мкМ для всех ферментов, кроме CYP2C8 (IC50 20 мкМ), и не было выявлено зависимости от времени. В исследовании 9785-ME-0010 изучался M2, и было обнаружено, что IC50 ниже максимальной исследуемой концентрации 100 мкМ для тех же четырех ферментов, что и для MDV3100 (CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 и CYP2C19), причем самая низкая IC50 была обнаружена для CYP2C8 (28 мкМ).

*MDV3100 как субстрат для транспортеров*

В исследовании 9785-ME-0026 изучали, являются ли MDV3100, M1 и M2 субстратами Pgp, сравнивая транспорт в монослоях эпителиальных клеток почки свиньи LLC-PK1, трансфицированных человеческой MDR1, с транспортом в клетках, трансфицированных только вектором. Коэффициент эффлюкса во всех экспериментах был ниже 2 (предопределенное значение для субстрата Pgp) как для MDV3100 (<1,3), так и для M1 (<1,7) и M2 (1,5), а ингибиторы Pgp кетоконазол и верапамил не оказывали влияния на коэффициент эффлюкса либо это влияние было незначительным.

В исследовании 9785-ME-0028 изучалось поглощение MDV3100 (10 мкМ) в мембранные везикулы Sf9, экспрессирующие БРРМЖ, и контрольные везикулы в присутствии и отсутствии АТФ. АТФ вызывал 5-кратное увеличение поглощения положительного контроля метотрексата, но не влиял на поглощение MDV3100, и было сделано заключение, что MDV3100 не является субстратом BCRP.

В исследовании 9785-ME-0030 изучали, является ли MDV3100 субстратом печеночных транспортеров OATP1B1, OATP1B3 и OCT1, измеряя поглощение MDV3100 (1 и 10 мкМ) в клетках HEK293, трансфицированных векторами с кДНК этих транспортеров, по сравнению с векторами без кДНК. Поглощение в клетках, трансфицированных транспортерами, было таким же, как и в контрольных клетках, что свидетельствует о том, что MDV3100 не является субстратом для OATP1B1, OATP1B3 и OCT1.

*MDV3100 как ингибитор транспортеров*

Три описанных выше исследования были также использованы для изучения ингибирования MDV3100 транспорта известных субстратов транспортера. Pgp-опосредованный эффлюкс дигоксина (1 мкМ) (исследование 9785-ME-0026) измеряли в отсутствие или в присутствии MDV3100 (0,3-80 мкМ), M1 (0,3-80 мкМ) и M2 (0,1-25 мкМ). MDV3100 и M2 ингибировали эффлюкс дигоксина при IC50 1,7 и 1,1 мкМ, соответственно. Для M1 ингибирования не наблюдалось (IC50 > 80 мкМ).

Для ингибирования MRP2 и BCRP изучали транспорт H-эстрадиола-17β-D-глюкуронида и метотрексата в отсутствие или в присутствии MDV3100 (0,15-50 мкМ), M1 (0,3-100 мкМ) и M2 (0,15-50 мкМ) (9785-ME-0028). Ни одно из этих веществ не влияло на MRP2-опосредованное поглощение. Поглощение БРРМЖ стимулировалось, и после коррекции на стимуляцию ингибирующая IC50 оценивалась в диапазоне 32-54 мкМ.

В исследовании 9785-ME-0029 изучали ингибирующее действие MDV3100 (от 0,3 до 50 мкМ), M1 (от 0,3 до 80 мкМ) и M2 (от 0,1 до 25 мкМ) на опосредованное поглощение OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1 или OAT3 в клетках HEK293, экспрессирующих транспортеры (OATP1B1 и 3, OCT1 и 2), и клетках S2 из почек мыши (OAT1 и 3). Маркерные субстраты — 3H-эстрадиол 17β-D-глюкуронид (3H-E217βG) для OATP1B1 и OATP1B3, 14C-тетраэтиламмоний бромид (14C-TEA) для OCT1, 14C-метформин для OCT2, 3H-p-аминогиппуровая кислота (3H-PAH) для OAT1 и 3H-эстрон сульфат (3H-ES) для OAT3).

Для нескольких транспортеров наблюдалось ингибирование транспорта субстрата с IC50 в пределах исследованного диапазона концентраций.

***In vivo***

*Влияние других веществ на MDV3100*

Для выяснения роли CYP2C8 и CYP3A4 в метаболизме MDV3100 проведено исследование 9785-CL-0006. Исследование проводилось в трех параллельных группах на 41 здоровом добровольце мужского пола. Одна группа была рандомизирована на однократный прием 160 мг MDV3100, а две другие группы предварительно получали либо 600 мг гемфиброзила (ингибитор CYP2C8) дважды в сутки, либо 200 мг итраконазола (ингибитор CYP3A4) один раз в сутки в течение 3 дней до и 18 дней после применения однократной дозы 160 мг MDV3100. Образцы для ФК анализа MDV3100, M1 и M2 отбирали на 49-й день после применения MDV3100. Первичными фармакокинетическими переменными были Cmax, AUCinf и AUC0-18 дней для исходного соединения.

Совместное назначение гемфиброзила сопровождалось повышением плазменных концентраций и замедлением элиминации MDV3100, в то время как эффект итраконазола был менее выраженным. Через 18 дней, когда применение гемфиброзила было прекращено, скорость элиминации MDV3100 увеличилась, и уровень M2 в плазме начал повышаться. В связи с тем, что период применения гемфиброзила был слишком коротким, чтобы отразить наихудший эффект ингибитора CYP2C8, взаимодействие было оценено количественно с помощью модельно-зависимого моделирования и симуляции для прогнозирования изменений при отсутствии прекращения применения гемфиброзила. В результате было получено соотношение T/R, равное 4,26 (90 % ДИ 3,59-5,01). T/R при сравнении AUC за первые 18 дней при использовании модельно-независимых методов составило 2,53 (90 % ДИ 2,19-2,91), при этом AUCinf при использовании модельно-независимых методов не рассчитывали. Влияние отмены итраконазола на кривую «концентрация-время» MDV3100 в плазме было меньше, поэтому AUCinf оценивали с помощью стандартных модельно-независимых методов. При отмене итраконазола наблюдалось небольшое повышение уровня M1. Гемфиброзил вызывал повышение уровня М1 (AUC в 2,7 раза выше), в то время как уровень М2 снижался на 25 %. Таким образом, эффект ингибирования CYP2C8 на активное вещество (исходное соединение + М2) ниже (в 2,2 раза) по сравнению с эффектом MDV3100 (в 4,3 раза). С другой стороны, итраконазол, по-видимому, не влиял на М1, в то время как AUC М2 была несколько увеличена (на 20 %).

*Влияние MDV3100 на другие вещества*

Для выяснения влияния MDV3100 в стабильном состоянии на ФК субстратов для CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4 было проведено исследование 9785-CL-0007. Это было открытое перекрестное исследование с одной последовательностью с участием 14 пациентов с КРРПЖ, целью которого было изучение влияния многократного однократного применения MDV3100 в сутки (160 мг) на ФК однократной дозы пиоглитазона (субстрат CYP2C8), варфарина (субстрат CYP2C9), омепразола (субстрат CYP2C19) и мидазолама (субстрат CYP3A4). AUC пиоглитазона (субстрат CYP2C8) при стабильном применении MDV3100 увеличилась на 20 %, тогда как AUC его метаболита OH-пиглитазона снизилась на 37 %. AUC трех других соединений снизилась: S-варфарина (субстрат CYP2C9) на 56 %, омепразола (субстрат CYP2C19) на 70 % и мидазолама (субстрат CYP3A4) на 86 %. Заявитель делает вывод, что MDV3100 не оказывает клинически значимого влияния на CYP2C8, но является умеренным индуктором CYP2C9 и CYP2C19 и мощным индуктором CYP3A4 [9]. В таблице 4-2 обобщена информация по основным фармакокинетическим исследованиям энзалутамида.

**Таблица 4-2.** Представленные фармакокинетические исследования.

| **Раздел ФК** | | **Подраздел** | **Идентификатор исследования** | **Основная цель исследования** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| ФК у здоровых взрослых | | Общие ФК характеристики - однократная доза | 9785-CL-0001 | Оценить ФК, метаболизм и выведение энзалутамида в плазме крови, моче и кале после однократного приема внутрь 160 мг (100 мкКи) 14С-энзалутамида. |
|  | Биоэквивалентность\*  - Однократная доза | | MDV3100-05 | Оценить биоэквивалентность двух пероральных форм энзалутамида после однократного приема дозы 160 мг у здоровых мужчин натощак и после приема пищи; оценить влияние пищи на скорость и степень абсорбции двух пероральных форм после однократного приема дозы 160 мг у здоровых мужчин. |
|  | Влияние приема пищи | | MDV3100-05 | См. выше |
| ФК в особых группах пациентов | Целевая группа пациентов\*\*  - Однократная и многократные дозы | | S-3100-1-01 | Определить профиль безопасности и переносимости энзалутамида (30, 60, 150, 240, 360, 480 и 600 мг), включая токсические дозолимитирующие эффекты, и максимально переносимую дозу при пероральном применении у пациентов с КРРПЖ. |
|  | Печеночная недостаточность | | 9785-CL-0009 | Сравнить ФК однократной дозы энзалутамида (160 мг; четыре капсулы по 40 мг) у пациентов с легкой и умеренной печеночной недостаточностью с аналогичными контрольными группами пациентов с нормальной печеночной функцией |
| ФК взаимодействия | Гемфиброзил; итраконазол | | 9785-CL-0006 | Изучить влияние многократного перорального приема 600 мг гемфиброзила два раза в сутки на ФК однократного перорального приема 160 мг энзалутамида и изучить влияние многократного перорального приема 200 мг итраконазола один раз в сутки на ФК однократного перорального приема 160 мг энзалутамида. |
|  | Пиоглитазон; комбинация S-варфарина, омепразола и мидазолама | | 9785-CL-0007 | Определить влияние многократного приема энзалутамида один раз в сутки (160 мг; четыре капсулы по 40 мг) на ФК однократной дозы пиоглитазона (субстрат CYP2C8), S-варфарина (субстрат CYP2C9), омепразола (субстрат CYP2C19) и мидазолама (субстрат CYP3A4) у пациентов с КРРПЖ. |
| Анализ популяционной ФК | Здоровые добровольцы | | Отчет об исследовании 9785-PK-0002 | Оценить степень лекарственного взаимодействия гемфиброзила и итраконазола на ФК однократной дозы энзалутамида, используя данные исследования 9785-CL-0006. |
|  | Целевая группа пациентов | | Отчет об исследовании 9785-PK-0001 | Разработать модель популяционной ФК энзалутамида и модели популяционной ФК-ФД для оценки влияния на концентрацию ПСА (биомаркер прогрессирования рака простаты) и спонтанно регистрируемую повышенную утомляемость (наиболее часто регистрируемое нежелательное явление), используя данные исследования S-3100- 1-01. |
|  |  | | Отчет об исследовании icon2147020 | Изучить потенциальные факторы, способные вызвать повышение плазменных концентраций метаболита энзалутамида M1 (также обозначаемого как MDCP0001) у пациентов с КРРПЖ в исследовании CRPC2. |
|  |  | | Отчет об исследовании icon2147016 | Задокументировать связь (связи) концентраций энзалутамида и его основного активного метаболита M2 (также обозначаемого MDPC0002) в плазме крови перед введением препарата в равновесном состоянии (Cmin) с эффективностью и безопасностью в исследовании CRPC2. |
|  | Как здоровые добровольцы, так и целевая группа пациентов | | Отчет об исследовании icon2147014 | Построить популяционную ФК модель энзалутамида после перорального приема капсул с жидким наполнителем у здоровых мужчин и пациентов с КРРПЖ, включая кофакторы, которые влияют на вариабельность ФК энзалутамида между пациентами, используя данные исследований S-3100-1-01, MDV3100-05 и CRPC2. |
| **Примечание:**  \* Биоэквивалентность различных лекарственных форм.  \*\* Пациенты, которые будут пригодны для лечения препаратом, если он будет одобрен для предлагаемого показания. | | | | |

Ни одно из исследований ФК не имело недостатков, исключающих их результаты из рассмотрения.

**4.1.2. Фармакодинамика у человека**

Для фармакодинамической оценки имеются лишь ограниченные клинические данные; они ограничены оценкой образцов крови и биоптатов костного мозга в исследовании фазы 2 (исследовании CRPC-MDA-1) у 60 больных КРРПЖ. В исследовании CRPC-МДА-1 анализ образцов крови и микроокружения в костномозговых биоптатах показал, что терапия энзалутамидом по 160 мг в сутки была связана с увеличением концентраций тестостерона в плазме (среднее изменение относительно исходного уровня к неделе 9 – 0,09 нг/мл; p < 0,0010) и в костном мозге (среднее изменение относительно исходного уровня к неделе 9 — 0,05 нг/мл; р < 0,0001). Предположено, что это повышение уровней тестостерона является адаптивным биологическим ответом на эффективное ингибирование АР-сигнализации. В группе ответивших по показателю ПСА отмечено количественно большее повышение (статистически не значимое) среднего уровня в плазме тестостерона (среднее изменение относительно исходного уровня к неделе 9 – 0,12 нг/мл у ответивших на лечение (достигших ответа) против 0,07 нг/мл – у не ответивших на лечение; p = 0,168) и ДГТ (среднее изменение относительно исходного уровня к неделе 9 – 0,02 нг/мл у ответивших на лечение против 0,01 нг/мл – у не ответивших на лечение; p = 0,2210). На неделе 9 отмечено увеличение, по сравнению с исходным уровнем, тестостерона в костном мозге (статистически не значимое), но не ДГТ в костном мозге. У ответивших или не ответивших на лечение по ПСА не выявлено никаких изменений (по среднему изменению к неделе 9 относительно исходного уровня) уровней в костном мозге тестостерона или ДГТ. Интерпретировать присутствие в костном мозге ДГТ было сложно, поскольку большинство результатов были ниже предела количественного определения.

Данные о повышении в плазме и костном мозге уровней андрогенов соответствуют механизму потенциальной адаптации рака предстательной железы для преодоления блокады энзалутамидом АР-оси регуляции. Анализ ИГХ методом экспрессии АР в клетках рака предстательной железы при исследовании парных образцов опухоли и костного мозга на исходном уровне и на неделе 9 позволяют предполагать, что терапия энзалутамидом способствовала увеличению цитоплазматической (не ядерной) локализации АР. Хотя количество парных образцов костного мозга и раковых клеток предстательной железы с адекватным иммуногистохимическим окрашиванием АР было небольшим, и статистически корреляцию не оценивали, эти клинические данные подтверждают результаты доклинических наблюдений о том, что энзалутамид ингибирует транслокацию [АР] в ядро.

Результаты этого исследования соответствуют предложенному механизму действия энзалутамида как высоко аффинного конкурентного ингибитора AР, который ингибирует ядерную транслокацию этого рецептора [16].

## 4.2. Безопасность и эффективность

### 4.2.1. Клиническая эффективность

Эффективность энзалутамида была установлена в трех рандомизированных плацебо-контролируемых многоцентровых клинических исследованиях III фазы MDV3100-14 (PROSPER), CRPC2 (AFFIRM), MDV3100-03 (PREVAIL) у пациентов с прогрессирующим раком предстательной железы, у которых наблюдалось прогрессирование заболевания на андрогенной депривационной терапии (аналог ГнРГ или после двусторонней орхиэктомии) [4,5,17]. В исследование PREVAIL были включены пациенты с метастатическим КРРПЖ, не получавшие химиотерапию, в исследование AFFIRM – пациенты с метастатическим КРРПЖ, ранее получавшие доцетаксел, и в исследование PROSPER – пациенты с неметастатическим КРРПЖ. Кроме того, эффективность препарата у пациентов с метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы (мГЧРПЖ) была установлена в одном рандомизированном плацебо-контролируемом многоцентровом клиническом исследовании III фазы 9785-CL-0335 (ARCHES) [18]. Все пациенты получали аналог ГнРГ или подвергались двусторонней орхиэктомии.

В активной группе лечения препарат Кстанди назначался перорально в дозе 160 мг в сутки. В четырех клинических исследованиях (ARCHES, PROSPER, AFFIRM и PREVAIL) пациенты получали плацебо в контрольной группе, а также им разрешалось, но не требовалось принимать преднизон (максимально допустимая суточная доза составляла 10 мг преднизона или его эквивалента).

Изменения концентрации ПСА в сыворотке крови независимо друг от друга не всегда предсказывают клинический эффект. Поэтому в четырех исследованиях было рекомендовано продолжать лечение пациентов до достижения критериев прекращения исследования, как указано ниже для каждого исследования. Лечение энзалутамидом показало статистически значимое преимущество над применением плацебо по нескольким клинически значимым конечным точкам, таким как ОВ, рВБП, время до первого явления костного осложнения, время до прогрессирования по результатам оценки ПСА, частота ответа по ПСА, наилучший общий ответ по оценке мягких тканей и качества жизни при использовании FACT-P [4,5].

В клиническом исследовании III фазы (AFFIRM) с участием пациентов, у которых не наблюдалось ответа на предшествующую химиотерапию доцетакселом, у 54 % пациентов, получавших энзалутамид, по сравнению с 1,5 % пациентов, получавших плацебо, наблюдалось снижение уровня ПСА не менее чем на 50 % от исходного уровня.

В другом клиническом исследовании III фазы (PREVAIL) с участием пациентов, не получавших химиотерапию, пациенты, получавшие энзалутамид, продемонстрировали статистически значимо более высокую частоту ответа в отношении ПСА (определяемую как снижение уровня ПСА более чем на 50 % по сравнению с исходным уровнем) по сравнению с пациентами, получавшими плацебо: 78,0 % по сравнению с 3,5 % (разница = 74,5 %, p < 0,0001).

В клиническом исследовании II фазы (TERRAIN), проведенном среди ранее не получавших химиотерапию пациентов, пациенты, получавшие энзалутамид, продемонстрировали значительно более высокий уровень общего ответа на терапию по ПСА (определяемый как снижение уровня ПСА более чем на 50 % по сравнению с исходным уровнем) по сравнению с пациентами, получавшими бикалутамид: 82,1 % по сравнению с 20,9 % (разница = 61,2 %, p < 0,0001) [19].

В одногрупповом исследовании (9785-CL-0410) среди пациентов, ранее получавших абиратерон (плюс преднизон) не менее 24 недель, у 22,4 % наблюдалось снижение уровня ПСА более чем на 50 % по сравнению с исходным уровнем. В зависимости от предшествующей химиотерапии в анамнезе доля пациентов со снижением уровня ПСА более чем на 50 % составила 22,1 % и 23,2 % в группах пациентов без предшествующей химиотерапии и с предшествующей химиотерапией соответственно.

В клиническом исследовании MDV3100-09 (STRIVE) при неметастатическом и метастатическом КРРПЖ пациенты, получавшие энзалутамид, продемонстрировали значительно более высокую общую подтвержденную частоту ответа по ПСА (определяемую как снижение на > 50 % по сравнению с исходным уровнем) по сравнению с пациентами, получавшими бикалутамид: 81,3 % по сравнению с 31,3 % (разница = 50,0 %, p < 0,0001) [20].

В клиническом исследовании MDV3100-14 (PROSPER) при неметастатическом КРРПЖ пациенты, получавшие энзалутамид, продемонстрировали значительно более высокую частоту подтвержденного ответа на ПСА (определяемого как снижение уровня ПСА > 50 % от исходного) по сравнению с пациентами, получавшими плацебо: 76,3 % по сравнению с 2,4 % (разница = 73,9 %, p < 0,0001) [17].

**Исследование 9785-CL-0335 (ARCHES) (пациенты с метастатическим ГЧРПЖ)**

В исследование ARCHES были включены 1150 пациентов с мГЧРПЖ, рандомизированных в соотношении 1:1 для получения терапии энзалутамидом плюс АДТ или плацебо плюс АДТ (АДТ определялась как аналог ГнРГ или двусторонняя орхиэктомия). Пациенты получали энзалутамид в дозе 160 мг один раз в сутки (N = 574) или плацебо (N = 576). К участию в исследовании допускались пациенты с метастатическим раком предстательной железы, подтвержденным положительным результатом сканирования костей (при заболевании костей) или метастатическим поражением на КТ или МРТ (при поражении мягких тканей). Пациенты, у которых распространение заболевания ограничивалось регионарными тазовыми лимфатическими узлами, не допускались к участию в исследовании. Допускалось получение до 6 циклов терапии доцетакселом, при этом окончательное введение препарата должно было завершиться в течение 2 месяцев с первого дня лечения, а во время или после завершения терапии доцетакселом не должно было наблюдаться признаков прогрессирования заболевания. Исключались пациенты с известными или предполагаемыми метастазами в головной мозг или активными лептоменингеальными заболеваниями, а также с судорогами в анамнезе или любыми факторами, которые могут предрасполагать к судорогам.

Демографические и исходные характеристики были хорошо сбалансированы между двумя группами лечения. Средний возраст на момент рандомизации составил 70 лет в обеих группах лечения. Большинство пациентов в общей популяции были европеоидной расы (80,5 %), 13,5 % – монголоидной и 1,4 % – негроидной. На момент начала исследования функциональный статус по шкале Восточной объединенной онкологической группы (ФС по ECOG) составлял 0 баллов у 78 % пациентов и 1 балл у 22 % пациентов. Пациенты были стратифицированы по признаку низкого или высокого объема заболевания и предшествующей терапии доцетакселом по поводу рака предстательной железы. У 37 % пациентов наблюдался низкий объем заболевания и у 63 % пациентов – высокий объем заболевания, 82 % пациентов не получали предшествующей терапии доцетакселом, 2 % – получали 1–5 циклов и 16 % – 6 циклов. Одновременное лечение доцетакселом не допускалось.

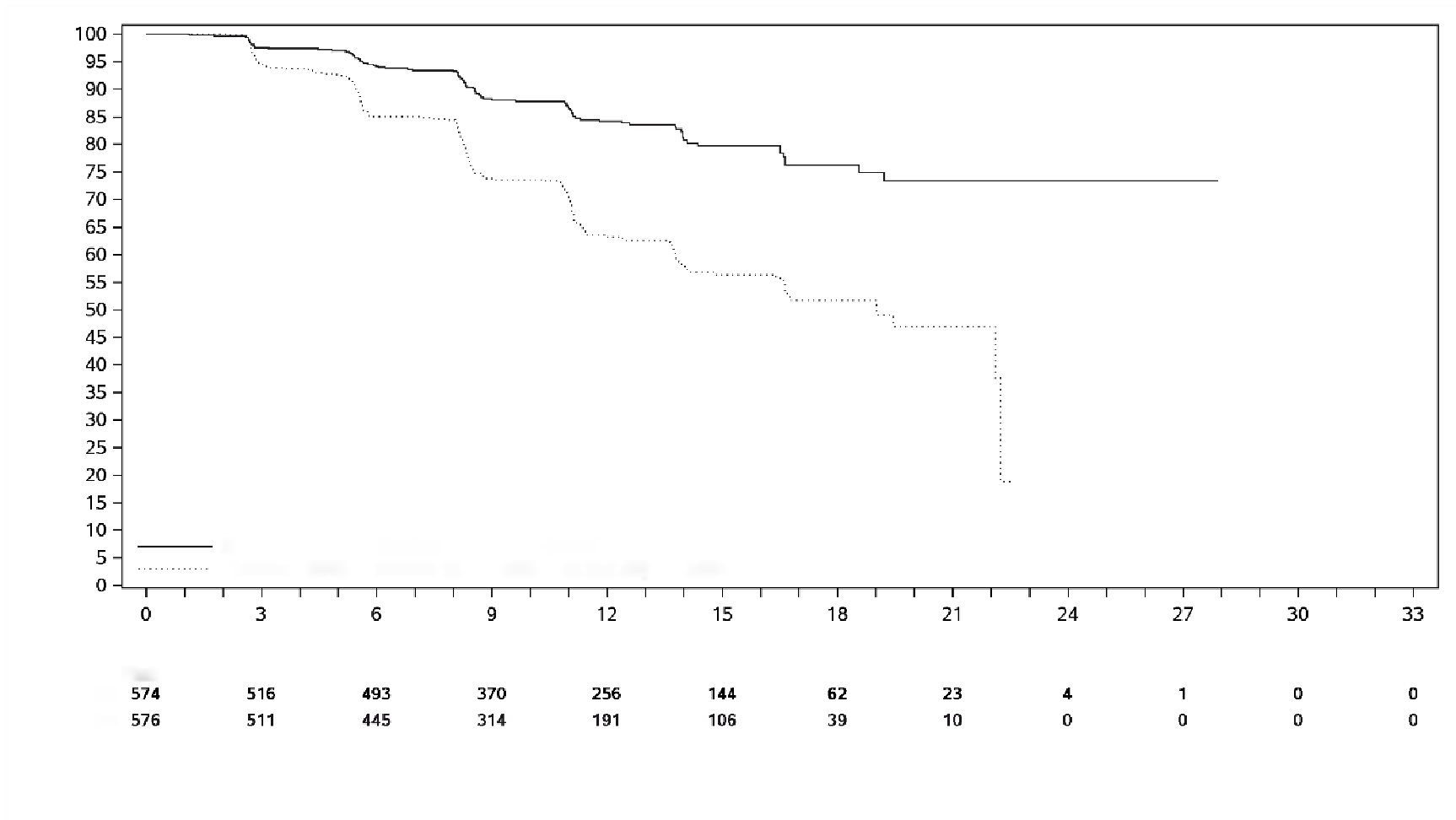
Первичной конечной точкой была рентгенографически подтвержденная выживаемость без прогрессирования (рВБП), определяемая по результатам независимой централизованной оценки как время от рандомизации до первого объективного признака рентгенографического прогрессирования заболевания или смерти (по любой причине с момента рандомизации до 24 недель после прекращения применения препарата), в зависимости от того, что наступит раньше.

Энзалутамид продемонстрировал статистически значимое снижение риска наступления события рВБП на 61 % по сравнению с плацебо [HR = 0,39 (95 % ДИ: 0,30, 0,50); p < 0,0001]. У пациентов с большим или малым объемом заболевания, а также у пациентов с предшествующей терапией доцетакселом и без нее наблюдались согласованные результаты по рВБП. Медиана времени до наступления события рВБП не была достигнута в группе энзалутамида и составила 19,0 месяца (95 % ДИ: 16,6, 22,2) в группе плацебо [18].

**Таблица 4-3.** Сводные данные об эффективности у пациентов, получавших энзалутамид или плацебо в исследовании ARCHES (анализ в соответствии с назначенным лечением (ITT)).

|  | **Энзалутамид плюс АДТ**  **(N = 574)** | **Плацебо плюс АДТ**  **(N = 576)** |
| --- | --- | --- |
| **Рентгенографически подтвержденная выживаемость без прогрессирования** | | |
| Количество событий (%) | 91 (15,9) | 201 (34,9) |
| Медиана, месяцы (95 % ДИ*)1* | Н/Д | 19,0 (16,6, 22,2) |
| Отношение рисков (95 % ДИ*)2* | 0,39 (0,30, 0,50) | |
| Значение р *2* | p < 0,0001 | |
| **Примечание:**  Н/Д = не достигнуто.  1Рассчитано по методу Брукмайера и Кроули.  2Стратификация по объему заболевания (низкий или высокий) и предшествующему применению доцетаксела (да или нет). | | |

**Рисунок 4-2.** Кривая Каплана-Мейера для оценки эффективности лечения (рВБП) в исследовании ARCHES (анализ ITT).



Рентгенографически подтвержденная выживаемость без прогрессирования (%)

**КСТАНДИ (574) Медиана Н/Д Отношение рисков = 0,39**

**Плацебо (576) Медиана 19,0 95 % ДИ (0,30, 0,50), p < 0,0001**

Месяцы

Пациенты группы риска

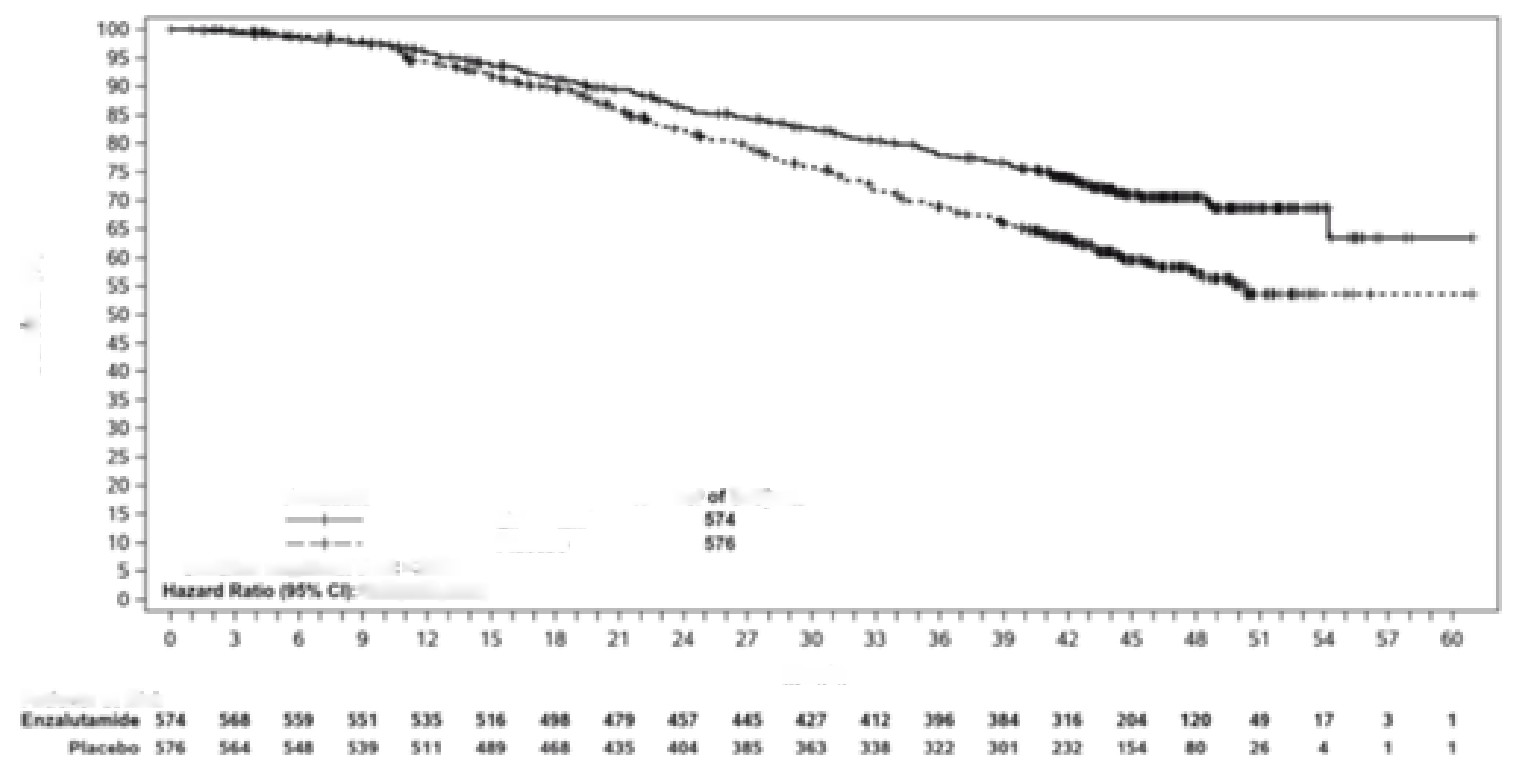
Кстанди

Плацебо

Основные вторичные конечные точки оценки эффективности исследования включали время до прогрессирования по ПСА, время до начала новой антинеопластической терапии, частоту необнаружения ПСА (снижение до уровня <0,2 мкг/л) и частоту объективных ответов (RECIST 1.1 по результатам независимой оценки). По всем этим вторичным конечным точкам было продемонстрировано статистически значимое улучшение у пациентов, получавших энзалутамид, по сравнению с плацебо.

Другой ключевой вторичной конечной точкой эффективности, оцениваемой в исследовании, была общая выживаемость. В ходе предварительно уточненного окончательного анализа общей выживаемости, проведенного при наличии 356 случаев смерти, было продемонстрировано статистически значимое снижение риска смерти на 34 % в группе, рандомизированной для приема энзалутамида, по сравнению с группой, рандомизированной для приема плацебо [HR = 0,66, (95 % ДИ: 0,53; 0,81), p <0,0001]. Медиана времени общей выживаемости не была достигнута ни в одной из групп лечения. Предполагаемая медиана времени последующего наблюдения за всеми пациентами составила 44,6 месяца (см. рис. 4-3).

**Рисунок 4-3.** Кривые Каплана-Мейера общей выживаемости в исследовании ARCHES (анализ ITT).



**Выживаемость** (%)

**Статистический лог-ранговый критерий: < 0,0001**

**Отношение рисков (95 % ДИ): 0,66 (0,53, 0,81)**

**Месяцы**

**Пациенты группы риска**

**Количество пациентов**

**Энзалутамид 574**

**Плацебо 576**

**Лечение**

**Энзалутамид**

**Плацебо**

**Исследование MDV3100-14 (PROSPER) (пациенты с неметастатическим КРРПЖ)**

В исследование PROSPER был включен 1401 пациент с бессимптомным неметастатическим КРРПЖ высокого риска, продолжавший получать андрогенную депривационную терапию (АДТ; определялась как аналог ГнРГ или предшествующая двусторонняя орхиэктомия). Пациенты должны были иметь время удвоения ПСА менее 10 месяцев, ПСА> 2 нг/мл и подтверждение неметастатического заболевания по результатам слепой независимой централизованной оценки (BICR).

К участию в исследовании допускались пациенты с сердечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести (I или II класс по классификации NYHA), а также пациенты, принимающие лекарственные препараты, снижающие судорожный порог. Из исследования исключались пациенты с судорогами в анамнезе, с заболеваниями, которые могут предрасполагать к судорогам, а также с некоторыми видами предшествующего лечения рака предстательной железы (например, химиотерапия, кетоконазол, абиратерона ацетат, аминоглютетимид и/или энзалутамид).

Пациенты были рандомизированы в соотношении 2:1 для получения энзалутамида в дозе 160 мг один раз в сутки (N = 933) или плацебо (N = 468). Пациенты были стратифицированы по времени удвоения простатического специфического антигена (ПСА) (PSADT) (<6 месяцев или> 6 месяцев) и использованию препаратов, воздействующих на костную ткань (да или нет).

Демографические и исходные характеристики были хорошо сбалансированы между двумя группами лечения. Средний возраст на момент рандомизации составил 74 года в группе энзалутамида и 73 года в группе плацебо. Большинство пациентов (около 71 %) в исследовании были европеоидной расы, 16 % – монголоидной и 2 % – негроидной. 81 % пациентов имели оценку по шкале ECOG 0 баллов, а 19 % пациентов – 1 балл.

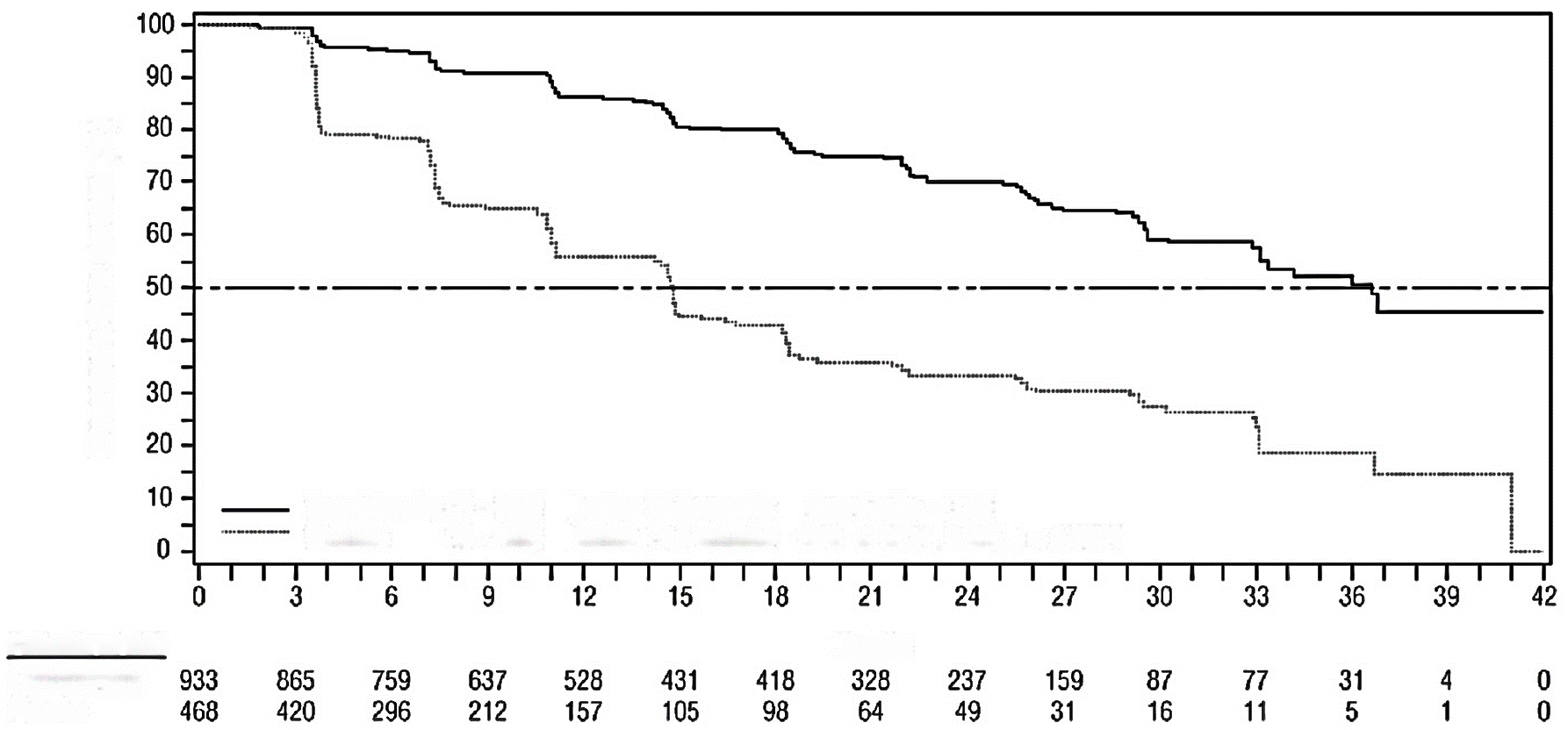
Первичной конечной точкой была выживаемость без метастазов (ВБМ), определяемая как время от рандомизации до рентгенографически подтвержденного прогрессирования или смерти в течение 112 дней после прекращения лечения без признаков рентгенографически подтвержденного прогрессирования, в зависимости от того, что наступит раньше. Ключевыми вторичными конечными точками, оцениваемыми в исследовании, были время до прогрессирования по ПСА, время до первого применения новой антинеопластической терапии (TTA), общая выживаемость (ОВ). Дополнительные вторичные конечные точки включали время до первого применения цитотоксической химиотерапии и выживаемость без химиотерапии. Результаты приведены ниже (таблица 4-4).

Энзалутамид продемонстрировал статистически значимое снижение относительного риска рентгенографически подтвержденного прогрессирования или смерти на 71 % по сравнению с плацебо [HR = 0,29 (95 % ДИ: 0,24, 0,35), p < 0,0001]. Медиана ВБМ составила 36,6 месяца (95 % ДИ: 33,1, Н/Д) в группе энзалутамида по сравнению с 14,7 месяца (95 % ДИ: 14,2, 15,0) в группе плацебо. Согласованные результаты по ВБМ наблюдались также во всех предварительно определенных подгруппах пациентов, включая PSADT (< 6 месяцев или > 6 месяцев), демографический регион (Северная Америка, Европа, остальной мир), возраст (< 75 или > 75 лет), использование предыдущего препарата, воздействующего на костную ткань (да или нет) (см. рис. 4-4).

**Таблица 4-4.** Резюме результатов эффективности в исследовании PROSPER (анализ ITT).

|  | | **Энзалутамид (N = 933)** | **Плацебо (N = 468)** |
| --- | --- | --- | --- |
| **Первичная конечная точка** | | | |
| **Выживаемость без метастазов** | | | |
|  | Количество событий (%) | 219 (23,5) | 228 (48,7) |
|  | Медиана, месяцы (95 % ДИ*)1* | 36,6 (33,1, Н/Д) | 14,7 (14,2, 15,0) |
|  | Отношение рисков (95 % ДИ*)2* | 0,29 (0,24, 0,35) | |
|  | Значение p*3* | p < 0,0001 | |
| **Ключевые вторичные конечные точки эффективности** | | | |
| **Общая выживаемость***4* | | | |
|  | Количество событий (%) | 288 (30,9) | 178 (38,0) |
|  | Медиана, месяцы (95 % ДИ*)1* | 67,0 (64,0, Н/Д) | 56,3 (54,4, 63,0) |
|  | Отношение рисков (95 % ДИ*)2* | 0,734 (0,608, 0,885) | |
|  | Значение p*3* | p = 0,0011 | |
| **Время до прогрессирования по ПСА** | | | |
|  | Количество событий (%) | 208 (22,3) | 324 (69,2) |
|  | Медиана, месяцы (95 % ДИ*)1* | 37,2 (33,1, Н/Д) | 3,9 (3,8, 4,0) |
|  | Отношение рисков (95 % ДИ*)2* | 0,07 (0,05, 0,08) | |
|  | Значение p*3* | p < 0,0001 | |
| **Время до первого применения новой антинеопластической терапии** | | | |
|  | Количество событий (%) | 142 (15,2) | 226 (48,3) |
|  | Медиана, месяцы (95 % ДИ*)1* | 39,6 (37,7, Н/Д) | 17,7 (16,2, 19,7) |
|  | Отношение рисков (95 % ДИ*)2* | 0,21 (0,17, 0,26) | |
|  | Значение p*3* | p < 0,0001 | |
| **Примечание:**  Н/Д = не достигнуто.  1. На основе оценок Каплана-Мейера.  2. HR основано на регрессионной модели Кокса (с лечением в качестве единственной ковариаты), стратифицированной по времени удвоения ПСА и предшествующему или одновременному применению препарата, воздействующего на костную ткань. Показатель HR приведен по отношению к плацебо, причем в пользу энзалутамида он составляет менее 1.  3. Значение р основано на стратифицированном лог-ранговом критерии по времени удвоения ПСА (< 6 месяцев, ≥ 6 месяцев) и предшествующему или одновременному применению препарата, воздействующего на костную ткань (да, нет).  4. По результатам предварительно определенного промежуточного анализа с датой окончания сбора данных 15 октября 2019 г. | | | |

**Рисунок 4-4.** Кривые Каплана-Мейера для выживаемости без метастазов в исследовании PROSPER (анализ ITT).



**Выживаемость без метастазов (%)**

Энзалутамид (N = 933) Медиана 36,6 месяца Отношение рисков = 0,29

Плацебо (N = 468) Медиана 14,7 месяца 95 % ДИ (0,24, 0,35), p < 0,0001

**Месяцы**

Пациенты группы риска

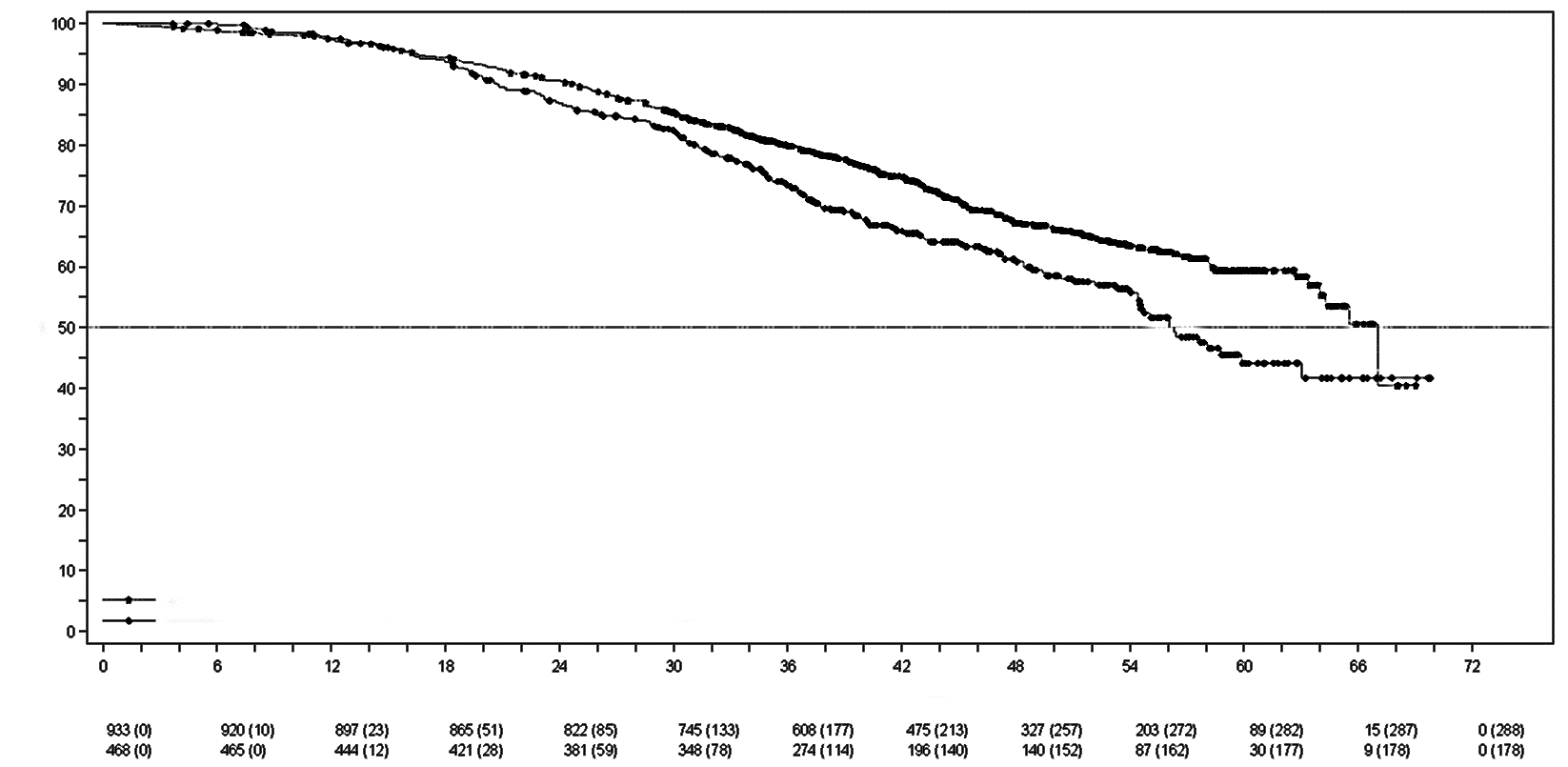
Энзалутамид

Плацебо

При окончательном анализе общей выживаемости, проведенном при наличии 466 смертельных исходов, было продемонстрировано статистически значимое улучшение общей выживаемости у пациентов, рандомизированных для приема энзалутамида, по сравнению с пациентами, рандомизированными для приема плацебо, со снижением риска смертельного исхода на 26,6 % [отношение рисков (HR) = 0,734, (95 % ДИ: 0,608; 0,885), p = 0,0011] (см. рис. 4-5). Медиана времени последующего наблюдения составила 48,6 и 47,2 месяца для групп энзалутамида и плацебо соответственно.

33 % пациентов, получавших энзалутамид, и 65% пациентов, получавших плацебо, получили по крайней мере одну последующую антинеопластическую терапию, которая может продлить общую выживаемость.

**Рисунок 4-5.** Кривые Каплана-Мейера для общей выживаемости в исследовании PROSPER (анализ ITT).



Выживаемость (%)

Количество пациентов Медиана (95 % ДИ) Отношение рисков (95 % ДИ)

КСТАНДИ 933 67,0 (64,0, Н/Д) 0,733 (0,608, 0,883)

Плацебо 468 56,3 (54,4, 63,0) Препарат сравнения

Продолжительность общей выживаемости (мес.)

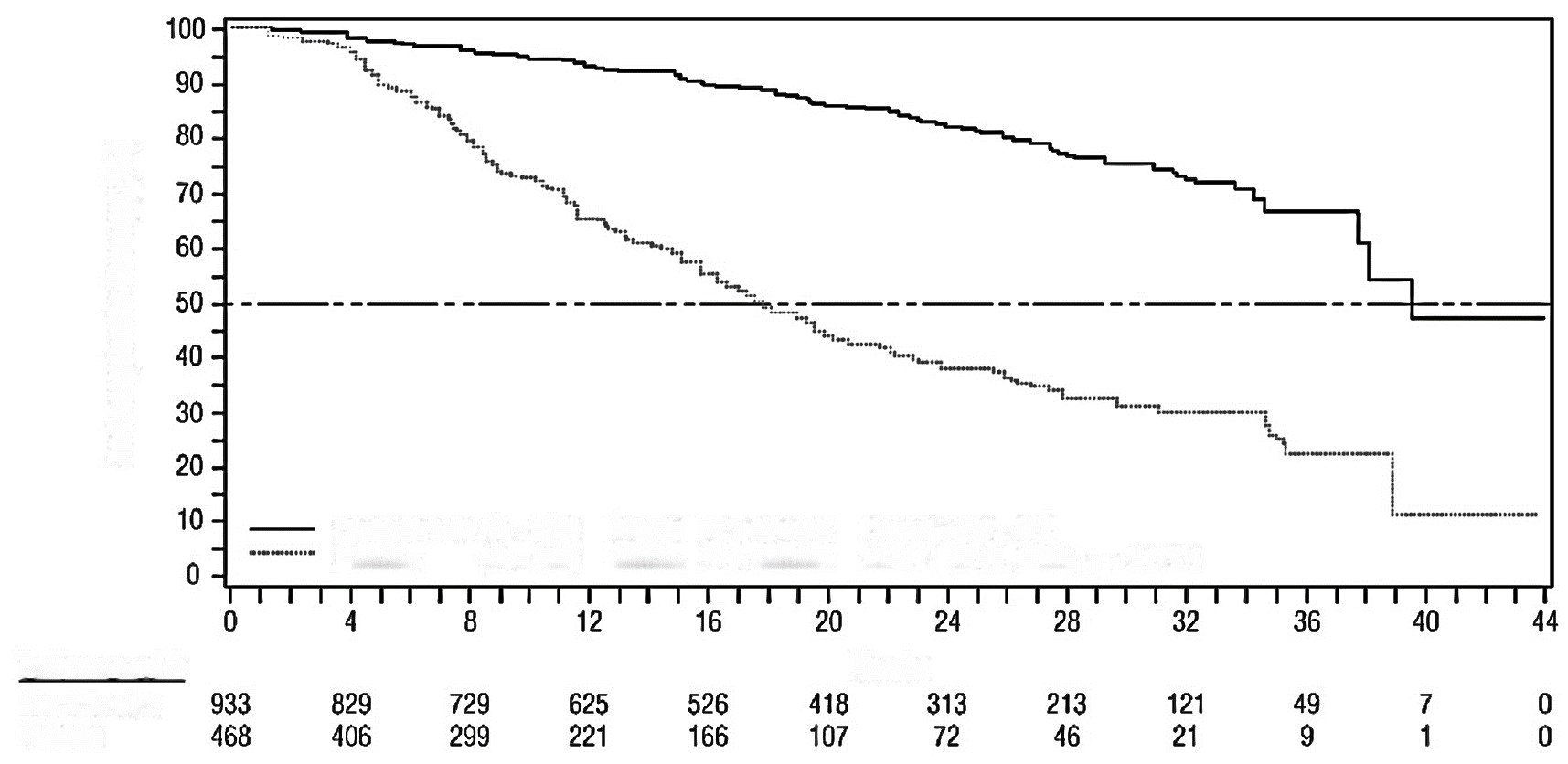
Кстанди

Плацебо

Энзалутамид продемонстрировал статистически значимое снижение относительного риска прогрессирования по ПСА на 93 % по сравнению с плацебо [HR = 0,07 (95 % ДИ: 0,05, 0,08), p < 0,0001]. Медиана времени до прогрессирования по ПСА составила 37,2 месяца (95 % ДИ: 33,1, Н/Д) в группе энзалутамида по сравнению с 3,9 месяца (95 % ДИ: 3,8, 4,0) в группе плацебо.

Энзалутамид продемонстрировал статистически значимую отсрочку времени до первого применения новой антинеопластической терапии по сравнению с плацебо [HR = 0,21 (95 % ДИ: 0,17, 0,26), p < 0,0001]. Медиана времени до первого применения новой антинеопластической терапии составила 39,6 месяца (95 % ДИ: 37,7, Н/Д) в группе энзалутамида по сравнению с 17,7 месяца (95 % ДИ: 16,2, 19,7) в группе плацебо (рис. 4-6).

**Рисунок 4-6.** Кривые Каплана-Мейера для времени до первого применения новой антинеопластической терапии в исследовании PROSPER (анализ ITT).



**Антинеопластическая терапия (%)**

Энзалутамид (N = 933) Медиана 39,6 месяца Отношение рисков = 0,21

Плацебо (N = 468) Медиана 17,7 месяца 95 % ДИ (0,17, 0,26), p < 0,0001

**Месяцы**

Пациенты группы риска

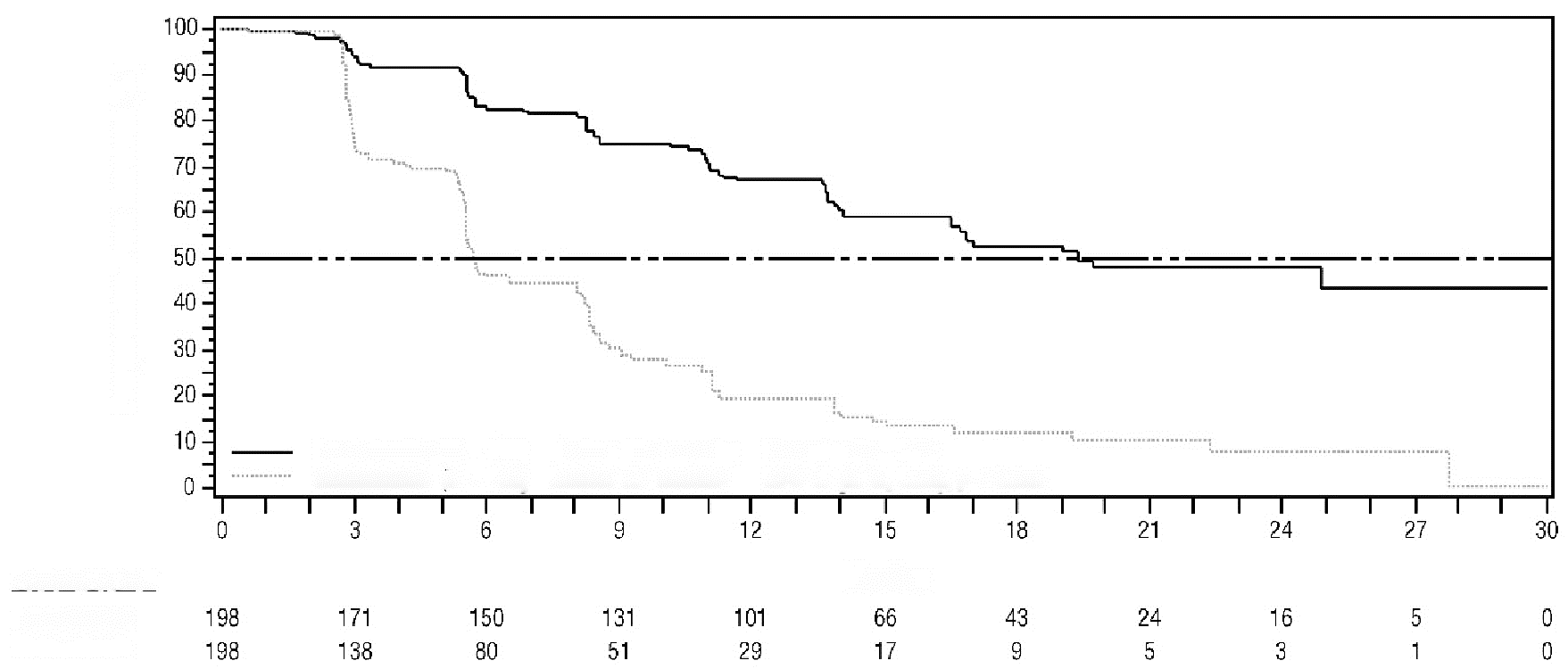
Энзалутамид

Плацебо

**Исследование MDV3100-09 (STRIVE) (пациенты, не получавшие химиотерапию, с неметастатическим/метастатическим КРРПЖ)**

В исследование STRIVE были включены 396 пациентов с неметастатическим или метастатическим КРРПЖ, у которых серологически или рентгенографически наблюдалось прогрессирование заболевания, несмотря на первичную андрогенную депривационную терапию, которые были рандомизированы для получения энзалутамида в дозе 160 мг 1 раз в сутки (N = 198) или бикалутамида в дозе 50 мг 1 раз в сутки (N = 198). Первичной конечной точкой была ВБП, определяемая как время от момента рандомизации до появления наиболее ранних объективных признаков рентгенографически подтвержденного прогрессирования, прогрессирования по ПСА или смерти во время исследования. Медиана ВБП составила 19,4 месяца (95 % ДИ: 16,5, Н/Д) в группе энзалутамида по сравнению с 5,7 месяца (95 % ДИ: 5,6, 8,1) в группе бикалутамида [HR = 0,24 (95 % ДИ: 0,18, 0,32), p < 0,0001]. Во всех заранее определенных подгруппах пациентов наблюдалось последовательное преимущество энзалутамида над бикалутамидом в отношении ВБП. В подгруппе участников с неметастатическим заболеванием (N = 139) у 19 из 70 (27,1 %) пациентов, получавших энзалутамид, и у 49 из 69 (71,0 %) пациентов, получавших бикалутамид, наблюдались события ВБП (всего 68 событий). Отношение рисков составило 0,24 (95 % ДИ: 0,14, 0,42), а медиана времени до наступления события ВБП не была достигнута в группе энзалутамида и составила 8,6 месяца в группе бикалутамида (см. рис. 4-7) [20].

**Рисунок 4-7.** Кривые Каплана-Мейера для выживаемости без прогрессирования в исследовании STRIVE (анализ ITT).



**Выживаемость без прогрессирования (%)**

**Энзалутамид (N = 198) Медиана 19,4 месяца Отношение рисков = 0,24**

**Бикалутамид (N = 198) Медиана 5,7 месяца 95 % ДИ (0,18, 0,32), p < 0,0001**

**Месяцы**

**Пациенты группы риска**

**Энзалутамид**

**Бикалутамид**

**Исследование 9785-CL-0222 (TERRAIN) (ранее не получавшие химиотерапию пациенты с метастатическим КРРПЖ)**

В исследование TERRAIN были включены 375 пациентов с метастатическим КРРПЖ, не получавших химио- и антиандрогенную терапию, которые были рандомизированы на применение энзалутамида в дозе 160 мг 1 раз в сутки (N = 184) или бикалутамида в дозе 50 мг 1 раз в сутки (N = 191). Медиана ВБП составила 15,7 месяца у пациентов, принимавших энзалутамид, и 5,8 месяца у пациентов, принимавших бикалутамид [HR = 0,44 (95 % ДИ: 0,34, 0,57), p <0,0001]. Выживаемость без прогрессирования определялась как объективное доказательство рентгенографически подтвержденного прогрессирования заболевания по результатам независимой централизованной оценки, события, связанные с костной тканью, начало новой антинеопластической терапии или смерть по любой причине, в зависимости от того, что наступило раньше. Во всех заранее определенных подгруппах пациентов наблюдалось последовательное улучшение ВБП.

**Исследование MDV3100-03 (PREVAIL) (ранее не получавшие химиотерапию пациенты с метастатическим КРРПЖ)**

1717 пациентов, не получавших химиотерапию, у которых симптомы отсутствовали или были слабовыраженными, были рандомизированы в соотношении 1:1 для получения энзалутамида внутрь в дозе 160 мг 1 раз в сутки (N = 872) или плацебо внутрь 1 раз в сутки (N = 845). К участию в исследовании допускались пациенты с висцеральной патологией, пациенты с сердечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести (I или II класс по классификации NYHA), а также пациенты, принимающие лекарственные препараты, снижающие судорожный порог. Из исследования исключались пациенты, у которых в анамнезе были судороги или состояние, предрасполагающее к судорогам, а также пациенты с умеренным или сильным болевым синдромом при раке предстательной железы. Лечение в рамках исследования продолжалось до прогрессирования заболевания (признаки рентгенографически подтвержденного прогрессирования, события, связанного с костной тканью, или клинического прогрессирования) и начала цитотоксической химиотерапии или применения исследуемого препарата, либо до неприемлемой токсичности.

Демографические характеристики пациентов и исходные характеристики заболевания были сбалансированы между группами лечения. Средний возраст составил 71 год (диапазон 42–93 года). С точки зрения расовой принадлежности в исследовании участвовали 77 % представителей европеоидной расы, 10 % – монголоидной, 2 % – негроидной и 11 % представителей другой или неизвестной расы. 68 % пациентов имели оценку по шкале ECOG 0 баллов, а 32 % пациентов – 1 балл.

Исходная оценка боли составила 0–1 (бессимптомное заболевание) у 67 % пациентов и 2–3 (слабовыраженные симптомы) у 32 % пациентов, что было определено с помощью краткого опросника для оценки боли (Brief Pain Inventory Short Form) (оценивалась самая сильная боль за последние 24 часа по шкале от 0 до 10). Приблизительно у 45 % пациентов на момент начала исследования имелось измеряемое заболевание мягких тканей, а у 12 % пациентов – висцеральные метастазы (в легких и/или печени).

Первичными конечными точками эффективности были общая выживаемость и рентгенографически подтвержденная выживаемость без прогрессирования (рВБП). В дополнение к первичным конечным точкам преимущества оценивались по времени до начала цитотоксической химиотерапии, лучшему общему ответу на лечение со стороны мягких тканей, времени до первого события, связанного с костной тканью, ответу на лечение по ПСА (снижение на ≥ 50 % по сравнению с исходным уровнем), времени до прогрессирования по ПСА и времени до снижения общего балла по шкале FACT-P.

Рентгенографически подтвержденное прогрессирование оценивалось с помощью последовательных визуализационных исследований в соответствии с критериями Рабочей группы клинических исследований по раку предстательной железы 2 (PCWG2) (для костных поражений) и/или критериями оценки ответа солидных опухолей (RECIST версия 1.1) (для поражений мягких тканей). При анализе рВБП использовалась централизованная рентгенографическая оценка прогрессирования.

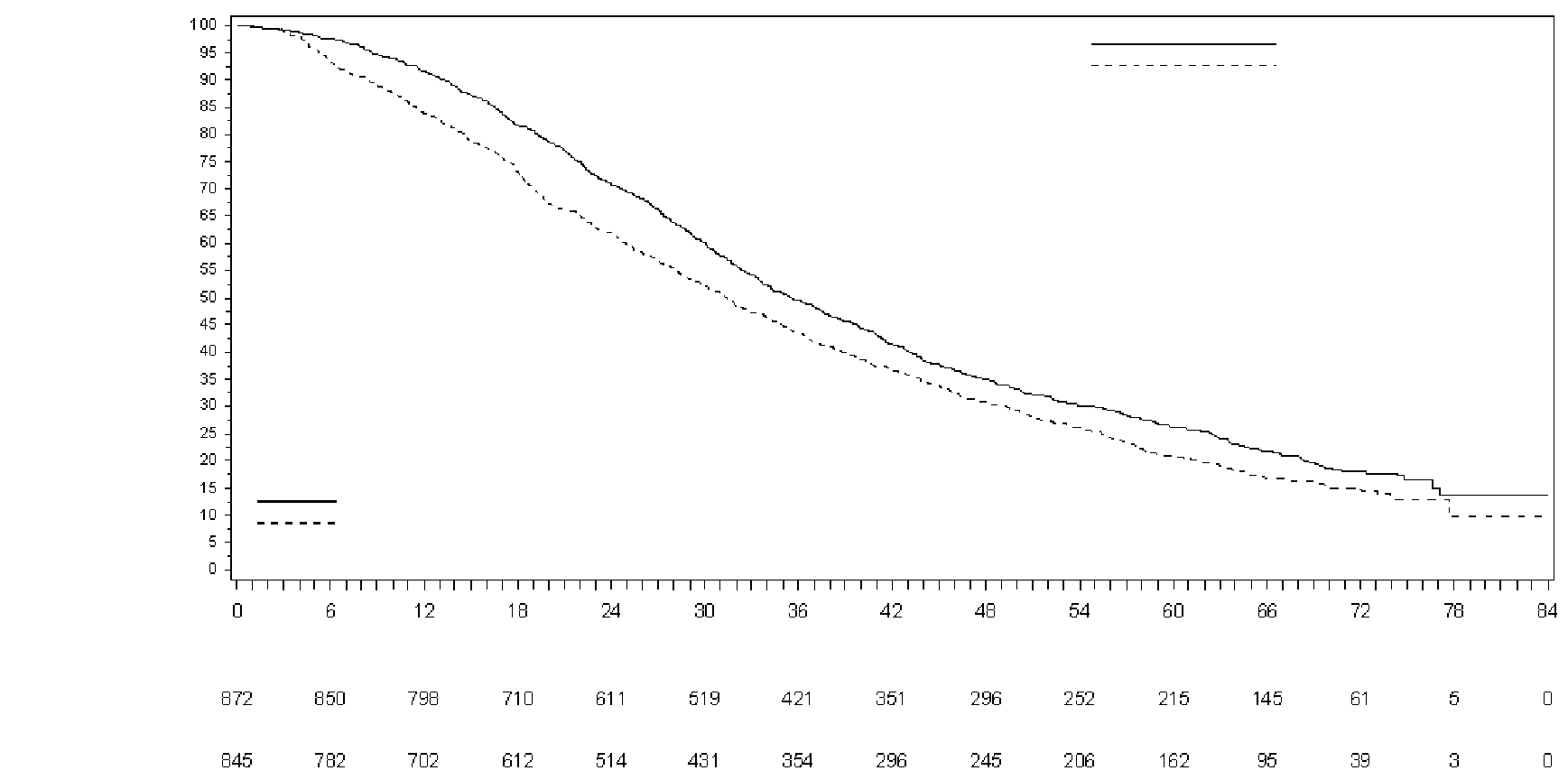
В ходе предварительно проведенного промежуточного анализа общей выживаемости, когда наблюдалось 540 смертельных исходов, лечение энзалутамидом продемонстрировало статистически значимое улучшение общей выживаемости по сравнению с лечением плацебо со снижением риска смертельного исхода на 29,4 % [HR = 0,706 (95 % ДИ: 0,60; 0,84), p <0,0001]. Был проведен обновленный анализ выживаемости, когда было отмечено 784 смертельных исхода. Результаты этого анализа совпали с результатами промежуточного анализа. При обновленном анализе 52 % пациентов, получавших энзалутамид, и 81 % пациентов, получавших плацебо, получали последующую терапию метастатического КРРПЖ, которая может продлить общую выживаемость.

Окончательный анализ 5-летних данных исследования PREVAIL показал, что у пациентов, получавших энзалутамид, по сравнению с группой плацебо сохраняется статистически значимое увеличение общей выживаемости HR = 0,835, (95 % ДИ: 0,75, 0,93); значение p = 0,0008, несмотря на переход 28 % пациентов, получавших плацебо, на энзалутамид. Показатель 5-летней ОВ составил 26 % для группы энзалутамида по сравнению с 21 % для группы плацебо.

**Таблица 4-5.** Общая выживаемость пациентов, получавших энзалутамид или плацебо в исследовании PREVAIL (анализ ITT).

|  | | **Энзалутамид**  **(N = 872)** | **Плацебо**  **(N = 845)** |
| --- | --- | --- | --- |
| Предварительно определенный промежуточный анализ | |  | |
|  | Количество смертельных исходов (%) | 241 (27,6 %) | 299 (35,4 %) |
|  | Медиана выживаемости, месяцев (95 % ДИ) | 32,4 (30,1, Н/Д) | 30,2 (28,0, Н/Д) |
|  | Значение p1 | p < 0,0001 | |
|  | Отношение рисков (95 % ДИ)2 | 0,71 (0,60, 0,84) | |
| Обновленный анализ выживаемости | |  | |
|  | Количество смертельных исходов (%) | 368 (42,2 %) | 416 (49,2 %) |
|  | Медиана выживаемости, месяцев (95 % ДИ) | 35,3 (32,2, Н/Д) | 31,3 (28,8, 34,2) |
|  | Значение p1 | p = 0,0002 | |
|  | Отношение рисков (95 % ДИ)2 | 0,77 (0,67, 0,88) | |
| Анализ 5-летней выживаемости | |  | |
|  | Количество смертельных исходов (%) | 689 (79) | 693 (82) |
|  | Медиана выживаемости, месяцев (95 % ДИ) | 35,5 (33,5, 38,0) | 31,4 (28,9, 33,8) |
|  | Значение p1 | p = 0,0008 | |
|  | Отношение рисков (95 % ДИ)2 | 0,835 (0,75, 0,93) | |
| **Примечание:**  Н/Д = не достигнуто.  1. Значение р получено на основе нестратифицированного лог-рангового критерия.  2. Отношение рисков получено на основе нестратифицированной модели пропорциональных рисков. Отношение рисков < 1 свидетельствует в пользу энзалутамида. | | | |

**Рисунок 4-8.** Кривые Каплана-Мейера для общей выживаемости по результатам 5-летнего анализа выживаемости в исследовании PREVAIL (анализ ITT).



**Выживаемость (%)**

**Лечение Медиана**

**Энзалутамид 160 мг 35,5**

**Плацебо 31,4 Отношение рисков (95 % ДИ): 0,835 (0,751, 0,928, логранговый критерий, p= 0,0008**

**Продолжительность общей выживаемости (мес.)**

**Энзалутамид 160 мг:**

**Пациенты группы риска**

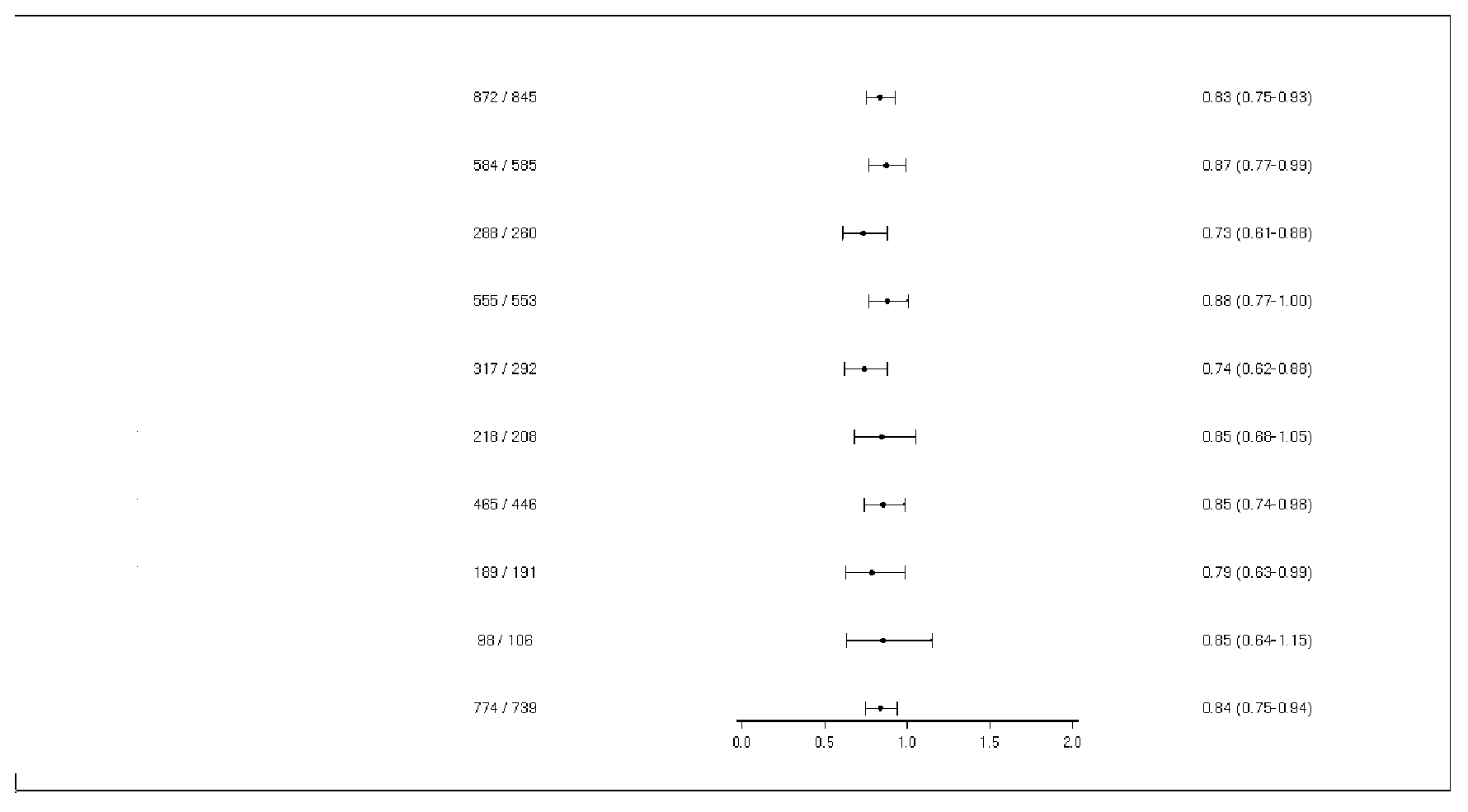
**Энзалутамид 160 мг**

**Плацебо**

**Плацебо:**

**Пациенты группы риска**

**Рисунок 4-9.** Анализ 5-летней общей выживаемости по подгруппам: отношение рисков и 95 % доверительный интервал в исследовании PREVAIL (анализ ITT).



**Отношение рисков для смерти**

**(95 % ДИ)**

**В пользу энзалутамида**

**В пользу плацебо**

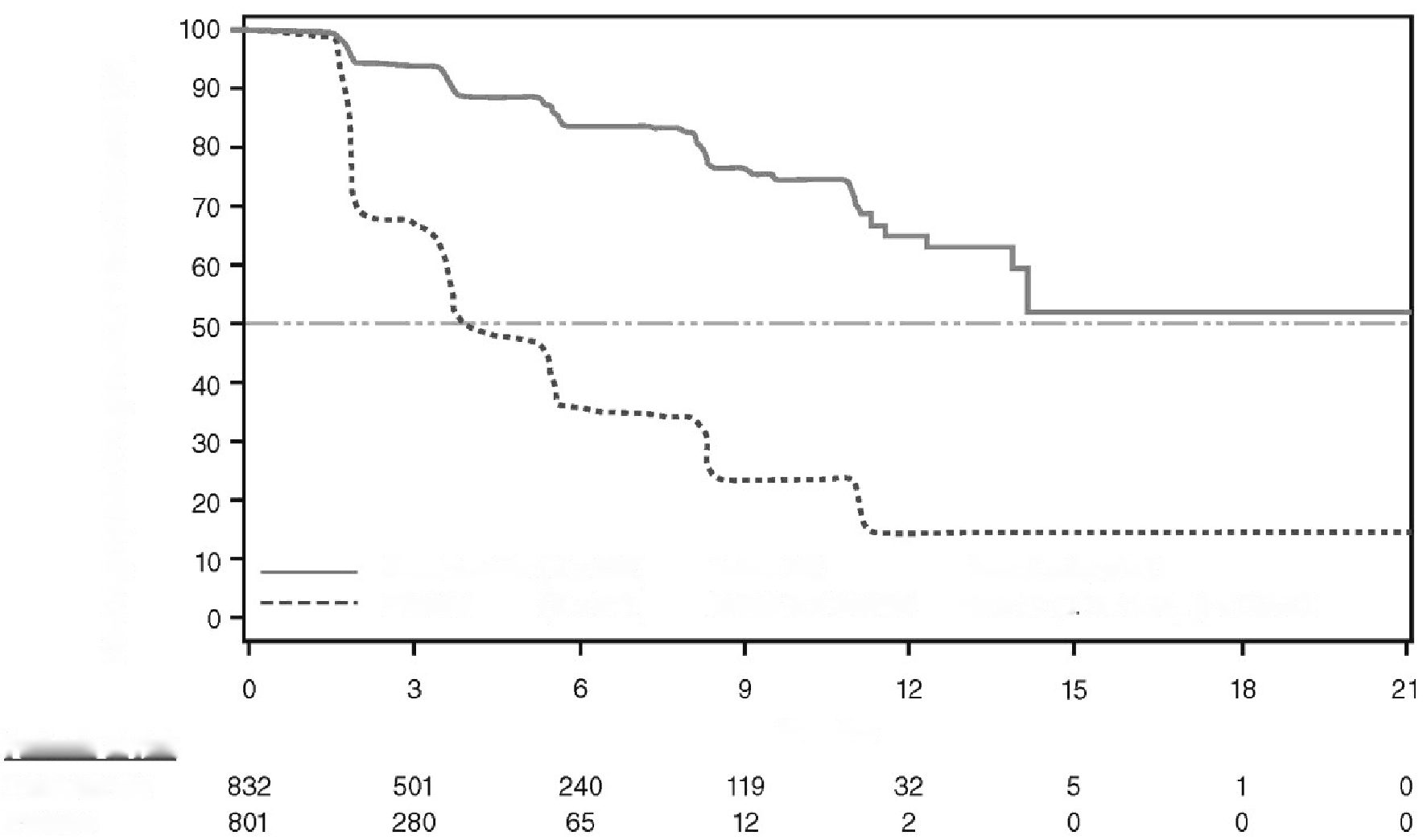
|  |
| --- |
| **Подгруппа** |
| **Все пациенты** |
| **ФС по ECOG = 0** |
| **ФС по ECOG = 1** |
| **Возраст < 75 лет** |
| **Возраст >= 75 лет** |
| **Географический регион - Северная Америка** |
| **Географический регион - Европа** |
| **Географический регион - остальные страны** |
| **Висцеральные заболевания (легкие и/или печень) - да** |
| **Висцеральные заболевания (легкие и/или печень) - нет** |

**Кол-во пациентов**

**Энзалутамид */* Плацебо**

При предварительно проведенном анализе рВБП было продемонстрировано статистически значимое улучшение между группами лечения со снижением риска рентгенографически подтвержденного прогрессирования или смерти на 81,4 %, HR = 0,19 (95 % ДИ: 0,15, 0,23), p < 0,0001. У 118 (14 %) пациентов, получавших энзалутамид, и у 321 (40 %) пациента, получавшего плацебо, было отмечено соответствующее событие. Медиана рВБП не была достигнута (95 % ДИ: 13,8, Н/Д) в группе, получавшей энзалутамид, и составила 3,9 месяца (95 % ДИ: 3,7, 5,4) в группе, получавшей плацебо (рис. 4-10). Во всех предварительно определенных подгруппах пациентов наблюдалось преимущество в отношении рВБП (например, возраст, исходный ФС по ECOG, исходный уровень ПСА и ЛДГ, балл Глисона при постановке диагноза и висцеральные заболевания при скрининге). Предварительно проведенный последующий анализ рВБП, основанный на оценке рентгенографически подтвержденного прогрессирования исследователем, продемонстрировал статистически значимое улучшение между группами лечения со снижением риска рентгенографически подтвержденного прогрессирования или смерти на 69,3 % [HR = 0,31 (95 % ДИ: 0,27, 0,35), p <0,0001]. Медиана рВБП составила 19,7 месяца в группе энзалутамида и 5,4 месяца в группе плацебо.

**Рисунок 4-10.** Кривые Каплана-Мейера для рентгенографически подтвержденной выживаемости без прогрессирования в исследовании PREVAIL (анализ ITT)



**Рентгенографически подтвержденная выживаемость без прогрессирования (%)**

Энзалутамид (N = 832) Медиана Н/Д Отношение рисков = 0,19

Плацебо (N = 801) Медиана 3,9 месяца 95 % ДИ (0,15, 0,32), p < 0,0001

**Месяцы**

Пациенты группы риска

Энзалутамид

Плацебо

На момент проведения первичного анализа рандомизировано 1633 пациента. Помимо первичных конечных точек эффективности, было продемонстрировано статистически значимое улучшение следующих проспективно определенных конечных точек. Медиана времени до начала цитотоксической химиотерапии составила 28,0 месяца у пациентов, получавших энзалутамид, и 10,8 месяца у пациентов, получавших плацебо HR = 0,35 (95 % ДИ: 0,30, 0,40), p <0,0001.

Доля пациентов, получавших энзалутамид, с измеряемым заболеванием на исходном уровне, у которых наблюдался объективный ответ со стороны мягких тканей, составила 58,8 % (95 % ДИ: 53,8, 63,7) по сравнению с 5,0 % (95 % ДИ: 3,0, 7,7) у пациентов, получавших плацебо. Абсолютная разница в объективном ответе со стороны мягких тканей между группами энзалутамида и плацебо составила 53,9 % (95 % ДИ: 48,5, 59,1), p < 0,0001. Полные ответы были отмечены у 19,7 % пациентов, получавших энзалутамид, по сравнению с 1,0 % пациентов, получавших плацебо, а частичные ответы — у 39,1 % пациентов, получавших энзалутамид, по сравнению с 3,9 % пациентов, получавших плацебо.

Энзалутамид достоверно снижал риск первого события, связанного с костной тканью, на 28 % HR = 0,718 (95 % ДИ: 0,61, 0,84), p < 0,0001. Событие, связанное с костной тканью, определялось как лучевая терапия или операция на костях по поводу рака предстательной железы, патологический перелом кости, компрессия спинного мозга или изменение антинеопластической терапии для лечения боли в костях. В анализ были включены 587 событий, связанных с костной тканью, 389 (66,3 %) из которых были связаны с облучением костей, 79 (13,5 %) – с компрессией спинного мозга, 70 (11,9 %) – с патологическим переломом костей, 45 (7,6 %) – с изменением антинеопластической терапии для лечения боли в костях и 22 (3,7 %) – с хирургическим вмешательством на костной ткани.

Пациенты, получавшие энзалутамид, продемонстрировали значительно более высокую частоту ответа на терапию по ПСА (определяемую как снижение уровня ПСА более чем на 50 % по сравнению с исходным уровнем) по сравнению с пациентами, получавшими плацебо: 78,0 % по сравнению с 3,5 % (разница = 74,5 %, p < 0,0001).

Медиана времени до прогрессирования по ПСА по критериям PCWG2 составила 11,2 месяца для пациентов, получавших энзалутамид, и 2,8 месяца для пациентов, получавших плацебо HR = 0,17 (95 % ДИ: 0,15, 0,20), p <0,0001.

Лечение энзалутамидом снижало риск ухудшения показателей FACT-P на 37,5 % по сравнению с плацебо (p <0,0001). Медиана времени до ухудшения показателей FACT-P составила 11,3 месяца в группе энзалутамида и 5,6 месяца в группе плацебо.

**Исследование CRPC2 (AFFIRM) (пациенты с метастатическим КРРПЖ, ранее получавшие химиотерапию)**

Эффективность и безопасность энзалутамида у пациентов с метастатическим КРРПЖ, получавших доцетаксел и принимавших аналог ЛРГ или перенесших орхиэктомию, оценивались в рандомизированном плацебо-контролируемом многоцентровом клиническом исследовании III фазы. 1199 пациентов были рандомизированы в соотношении 2:1 для получения энзалутамида внутрь в дозе 160 мг один раз в сутки (N = 800) или плацебо один раз в сутки (N = 399). Пациентам разрешалось, но не требовалось принимать преднизон (максимально допустимая суточная доза 10 мг преднизона или его эквивалента). Пациенты, рандомизированные в одну из групп, должны были продолжать лечение до прогрессирования заболевания (определяемого как рентгенографически подтвержденное прогрессирование или возникновение события, связанного с костной тканью) и начала новой системной антинеопластической терапии, неприемлемой токсичности или отмены препарата.

Следующие демографические характеристики пациентов и исходные характеристики заболевания были сбалансированы между группами лечения. Средний возраст составил 69 лет (диапазон 41–92 года). С точки зрения расовой принадлежности в исследовании участвовали 93 % представителей европеоидной расы, 4 % – негроидной, 1 % – монголоидной и 2 % представителей других рас. Оценка по шкале ECOG составляла 0–1 у 91,5 % пациентов и 2 у 8,5 % пациентов; у 28 % пациентов средний балл по краткому опроснику для оценки боли был > 4 (среднее значение самой сильной боли, которую пациент отмечал в течение предыдущих 24 часов, рассчитанное за семь дней до рандомизации). Большинство (91 %) пациентов имели метастазы в костях, 23 % – висцеральные поражения легких и/или печени. На момент начала исследования 41 % рандомизированных пациентов имели прогрессирование только по ПСА, в то время как у 59 % пациентов наблюдалось рентгенографически подтвержденное прогрессирование. 51% пациентов принимали бисфосфонаты на исходном уровне.

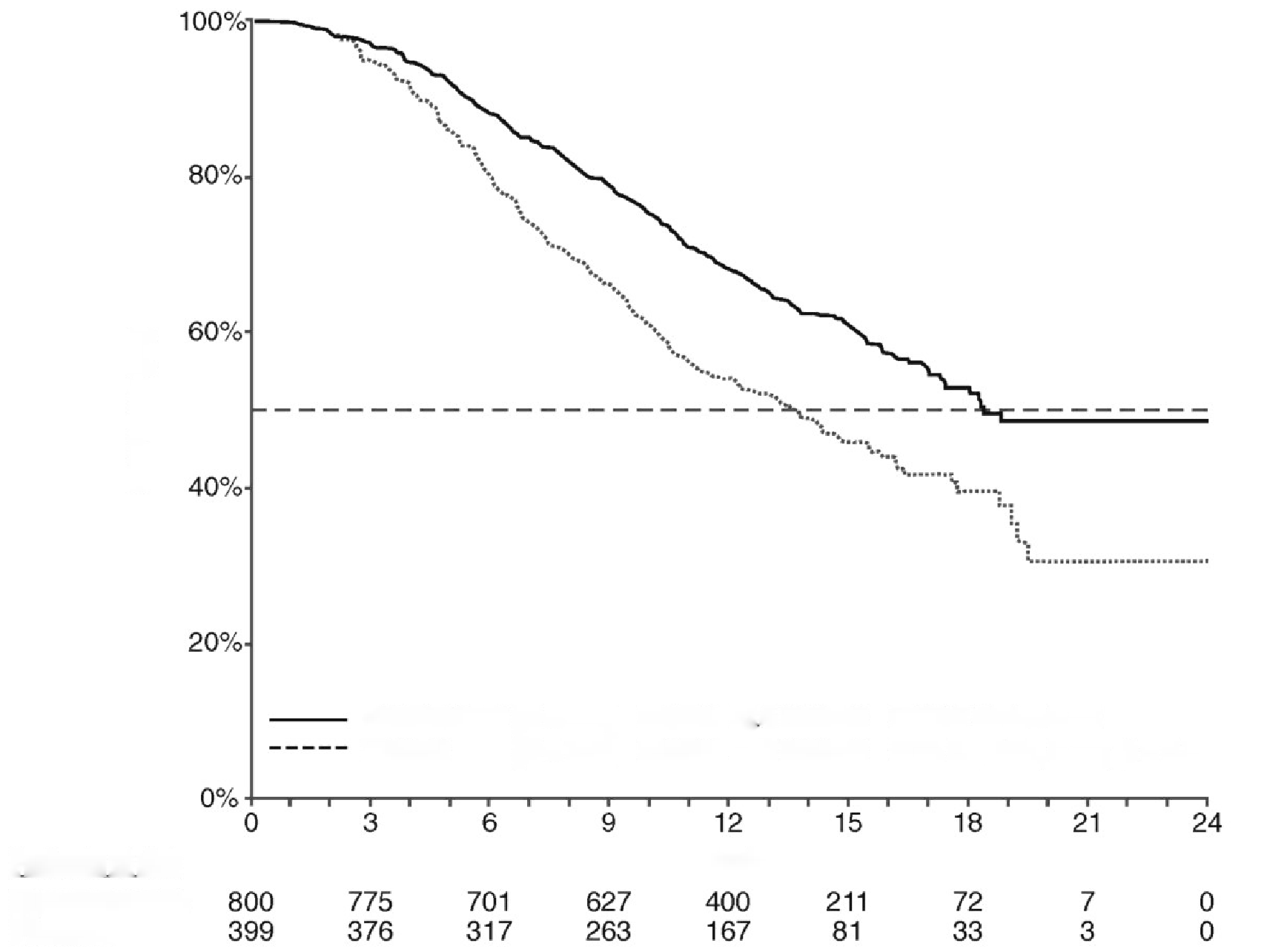
В исследование AFFIRM не включались пациенты с заболеваниями, которые могут предрасполагать к судорогам, и получавшие лекарственные препараты, снижающими судорожный порог, а также пациенты с клинически значимыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, такими как неконтролируемая гипертония, недавний инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия, сердечная недостаточность III или IV класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA) (если фракция выброса не превышает 45 %), клинически значимые желудочковые аритмии или АВ-блокада (без постоянного кардиостимулятора).

Промежуточный анализ, проведенный в соответствии с протоколом после 520 смертельных исходов, показал статистически значимое превосходство в общей выживаемости у пациентов, получавших энзалутамид, по сравнению с плацебо (таблица 4-6 и рис. 4-11 и 4-12).

**Таблица 4-6.** Общая выживаемость пациентов, получавших энзалутамид или плацебо в исследовании AFFIRM (анализ ITT).

|  | **Энзалутамид (N = 800)** | **Плацебо (N = 399)** |
| --- | --- | --- |
| Смертельные исходы (%) | 308 (38,5 %) | 212 (53,1 %) |
| Медиана выживаемости (месяцев) (95 % ДИ) | 18,4 (17,3, Н/Д) | 13,6 (11,3, 15,8) |
| Значение p1 | p < 0,0001 | |
| Отношение рисков (95 % ДИ)2 | 0,63 (0,53, 0,75) | |
| **Примечание:**  Н/Д = не достигнуто.  1. Значение р получено с использованием лог-рангового критерия, стратифицированного по показателю статуса эффективности по шкале ECOG (0—1 в сравнении с 2) и среднему баллу боли (< 4 в сравнении с > 4).  2. Отношение рисков получено на основе стратифицированной модели пропорциональных рисков. Отношение рисков < 1 свидетельствует в пользу энзалутамида. | | |

**Рисунок 4-11.** Кривые Каплана-Мейера для общей выживаемости в исследовании AFFIRM (анализ ITT).



**Выживаемость (%)**

**Энзалутамид (N = 800) Медиана 18,4 месяца Отношение рисков = 0,63**

**Плацебо (N = 399) Медиана 13,6 месяца 95 % ДИ (0,53, 0,75), p < 0,0001**

**Месяцы**

**Пациенты группы риска**

**Энзалутамид**

**Плацебо**

**Рисунок 4-12**. Общая выживаемость по подгруппам в исследовании AFFIRM: отношение рисков и 95 % доверительный интервал.

**Медиана общей выживаемости (мес.)**

**Энзалутамид/плацебо**

**В пользу энзалутамида**

**В пользу плацебо**

**Подгруппа**

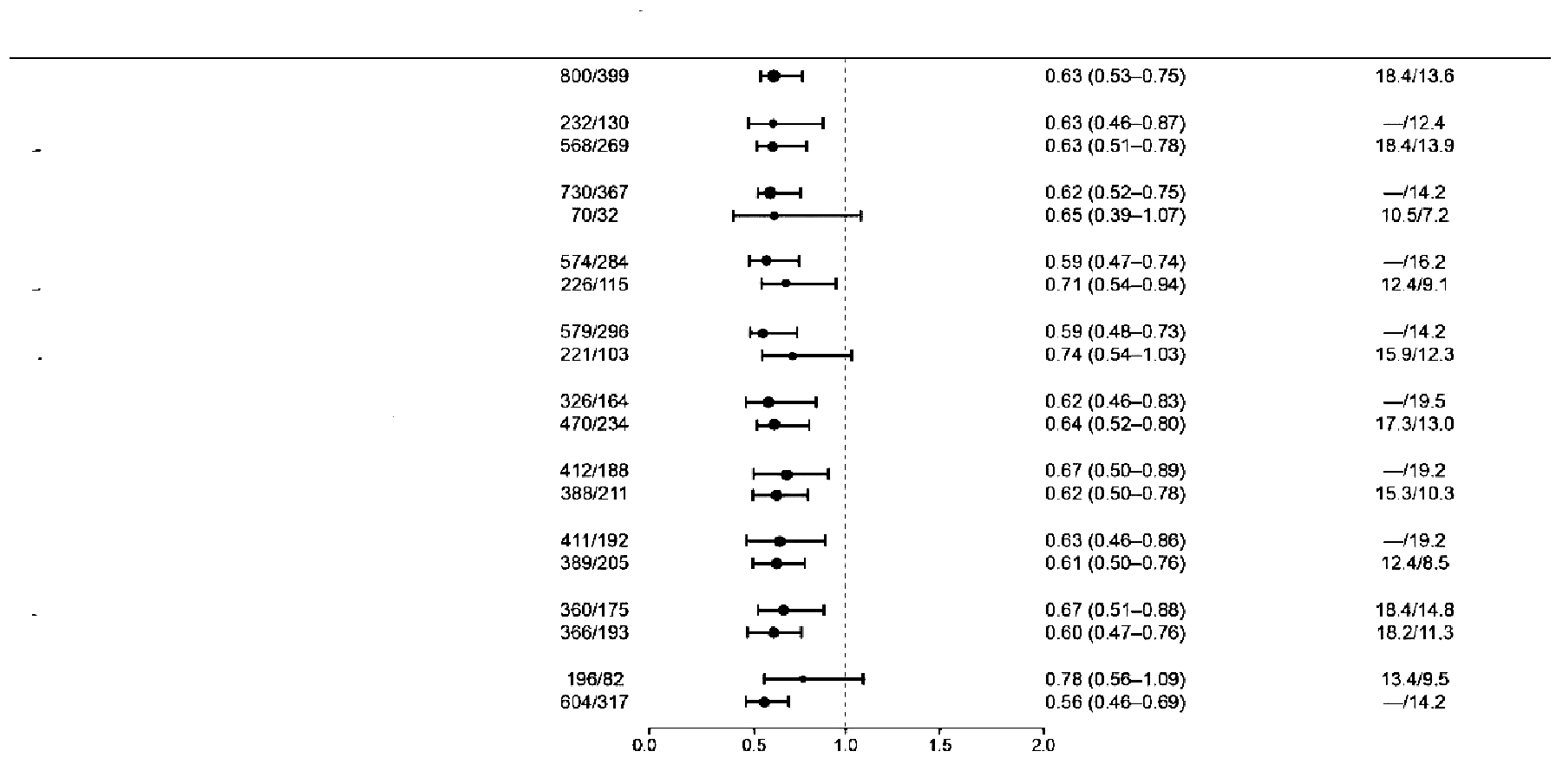
**Количество пациентов**

**Энзалутамид/плацебо**

**Отношение рисков для смерти**

**(95 % ДИ)**

|  |  |
| --- | --- |
| **Все пациенты** | |
| **Возраст** | |
|  | **<65** |
|  | **≥65** |
| **Оценка функционального статуса по шкале ECOG на исходном уровне 0—1** | |
|  | **2** |
| **Исходный средний показатель боли по шкале BPI-SF (вопрос №3) <4** | |
|  | **≥4** |
| **Количество предшествующих режимов химиотерапии** | |
|  | **1** |
|  | **>2** |
| **Тип прогрессирования на момент начала исследования** | |
|  | **Только прогрессирование по ПСА** |
|  | **Рентгенографически подтвержденное прогрессирование ± прогрессирование по ПСА** |
| **Исходное значение ПСА** | |
|  | **≤ медианы (111,2 пг/л)** |
|  | **> медианы (111,2 пг/л)** |
| **Исходное значение ЛДГ** | |
|  | **≤ медианы (211 Ед /л)** |
|  | **> медианы (211 Ед/л)** |
| **Общий балл Глисона на момент постановки диагноза** | |
|  | **≤7** |
|  | **≥8** |
| **Висцеральное заболевание легких и/или печени на момент скрининга** | |
|  | **Да** |
|  | **Нет** |



ECOG — Восточная объединенная онкологическая группа; BPI-SF — краткий опросник для оценки боли; ПСА — простатспецифический антиген

Помимо наблюдаемого улучшения общей выживаемости, ключевые вторичные конечные точки (прогрессирование по ПСА, рентгенографически подтвержденная выживаемость без прогрессирования и время до первого события, связанного с костной тканью) оказались в пользу энзалутамида и были статистически значимыми после корректировки на множественную проверку гипотез.

Рентгенографически подтвержденная выживаемость без прогрессирования, оцененная исследователем с помощью RECIST v 1.1 для мягких тканей и появления 2 и более поражений костей при сканировании костей, составила 8,3 месяца для пациентов, получавших энзалутамид, и 2,9 месяца для пациентов, получавших плацебо HR = 0,40 (95 % ДИ: 0,35, 0,47), p <0,0001. В анализ вошли 216 смертельных исходов без документированного прогрессирования и 645 документированных событий прогрессирования, из которых 303 (47 %) были связаны с прогрессированием со стороны мягких тканей, 268 (42 %) – с прогрессированием в виде костного поражения и 74 (11 %) – с поражением как мягких тканей, так и костей.

Подтвержденное снижение ПСА на 50 % или 90 % наблюдалось у 54,0 % и 24,8 % пациентов, получавших энзалутамид, и 1,5 % и 0,9 % пациентов, получавших плацебо (p < 0,0001), соответственно. Медиана времени до прогрессирования по ПСА составила 8,3 месяца для пациентов, получавших энзалутамид, и 3,0 месяца для пациентов, получавших плацебо HR = 0,25 (95 % ДИ: 0,20, 0,30), p < 0,0001.

Медиана времени до первого события, связанного с костной тканью, составила 16,7 месяца для пациентов, получавших энзалутамид, и 13,3 месяца для пациентов, получавших плацебо HR = 0,69 (95 % ДИ: 0,57, 0,84), p < 0,0001. Событие, связанное с костной тканью, определялось как лучевая терапия или хирургическое вмешательство на костной ткани, патологический перелом кости, компрессия спинного мозга или изменение антинеопластической терапии для лечения боли в костях. В анализ вошли 448 событий, связанных с костной тканью, из которых 277 событий (62 %) были связаны с облучением костей, 95 событий (21 %) – с компрессией спинного мозга, 47 событий (10 %) – с патологическим переломом костей, 36 событий (8 %) – с изменением антинеопластической терапии для лечения боли в костях и 7 событий (2 %) – с хирургическим вмешательством на костной ткани.

**Исследование 9785-CL-0410 (энзалутамид после абиратерона у пациентов с метастатическим КРРПЖ)**

Исследование было одногрупповым и включало 214 пациентов с прогрессирующим метастатическим КРРПЖ, которые получали энзалутамид (160 мг 1 раз в сутки) после не менее чем 24-недельной терапии абиратерона ацетатом в сочетании с преднизоном. Медиана рВБП (рентгенографически подтвержденная выживаемость без прогрессирования, первичная конечная точка исследования) составила 8,1 месяца (95 % ДИ: 6,1, 8,3). Медиана ОВ не была достигнута. Ответ по ПСА (определяемый как снижение уровня ПСА более чем на 50 % по сравнению с исходным уровнем) составил 22,4 % (95 % ДИ: 17,0, 28,6). У 69 пациентов, ранее получавших химиотерапию, медиана рВБП составила 7,9 месяца (95 % ДИ: 5,5, 10,8). Ответ по ПСА составил 23,2 % (95 % ДИ: 13,9, 34,9). У 145 пациентов, не получавших ранее химиотерапию, медиана рВБП составила 8,1 месяца (95 % ДИ: 5,7, 8,3). Ответ по ПСА составил 22,1 % (95 % ДИ: 15,6, 29,7).

Хотя у некоторых пациентов наблюдался ограниченный ответ на лечение энзалутамидом после абиратерона, причина такого результата в настоящее время неизвестна. Дизайн исследования не позволил определить ни пациентов, которые, вероятно, получат пользу, ни порядок оптимальной последовательности применения энзалутамида и абиратерона [21].

***Пациенты пожилого возраста***

Из 4403 пациентов, принимавших энзалутамид в контролируемых клинических исследованиях, 3451 пациент (78 %) был в возрасте 65 лет и старше, а 1540 пациентов (35 %) – в возрасте 75 лет и старше. В целом, различий в безопасности и эффективности между этими пожилыми и более молодыми пациентами не наблюдалось.

Дети

Применение энзалутамида у детей не оценивали, и его не следует применять детям. Энзалутамид следует хранить в недоступном для детей месте.

**4.2.2****. Клиническая безопасность**

Учитывая масштаб программы разработки на сегодняшний день и разнообразие выборок, включенных в клинические исследования, безопасность энзалутамида была хорошо охарактеризована.

Профиль безопасности энзалутамида обобщен на основе объединенных данных 5 исследований фазы 3, с включением данных около 6000 пациентов:

* Одно рандомизированное плацебо-контролируемое исследование фазы 3 с участием больных нмКРРПЖ (PROSPER)
* Два рандомизированных, плацебо-контролируемых исследования фазы 3 с участием больных мКРРПЖ, ранее не получавших химиотерапии (PREVAIL и Asian PREVAIL)
* Одно рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование фазы 3 с участием больных мКРРПЖ с предшествующей химиотерапией на основе доцетаксела (AFFIRM).
* Одно рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование фазы 3 с участием больных мГЧРПЖ (ARCHES).

Группы энзалутамида и плацебо были хорошо сбалансированы по исходным характеристикам, возрасту, расовой принадлежности участников, сопутствующим заболеваниям, ECOG-статусу и функции органов (по оценке лабораторных данных).

На этапах двойного слепого лечения в блоке исследований фазы медиана периода отчетности по НЯФЛ в группе энзалутамида более чем в 2 раза превышает таковую в группе плацебо, поэтому у получавших энзалутамид пациентов, по сравнению с получавшими плацебо, период сбора данных по безопасности больше.

В целом, в блоке исследований фазы 3 НЯФЛ возникли у 95,1 % участников в группе энзалутамида и у 90,1 % участников в группе плацебо. Наиболее частыми НЯФЛ (отмеченными у ≥ 10% пациентов) были утомляемость, боль в спине, тошнота, приливы, запор, артралгия, снижение аппетита, диарея, гипертензия, астения, падение, боль в конечности, скелетно-мышечная боль и головная боль. Связанными с препаратом НЯФЛ, зарегистрированными в группе энзалутамида у ≥ 5% пациентов, были утомляемость (24,1% в группе энзалутамида и 14,1% в группе плацебо), приливы (14,0% и 8,7%), тошнота (11,7% и 10,4%), снижение аппетита (8,2% и 5,5%), астения (7,4% и 4,4%), диарея (5,6% и 4,4%) и гипертензия (5,6% и 2,0%). Частота приведших к смерти НЯФЛ была в объединенных группах энзалутамида и плацебо низкой (соответственно 4,8% и 2,8%); кроме того, в обеих группах отмечалась сопоставимая скорректированная частота событий для серьезных НЯФЛ. Частота НЯФЛ, приведших к окончательной отмене исследуемого препарата, была близкой: 17,2% в объединенной группе энзалутамида и 16,1% в группе плацебо. Частота НЯФЛ, приведших к снижению дозы, составила 5,6% в объединенной группе энзалутамида Объединенные данные по безопасности из исследований Фазы 3 подтверждают, что нежелательными явлениями, представляющими особый интерес (НЯОИ), при применении энзалутамида являются конвульсии/судороги, когнитивные нарушения и расстройства памяти, явления, связанные с утомляемостью, нейтропения/снижение числа нейтрофилов, падения, переломы и гипертензия.

НЯФЛ 3-й степени тяжести или выше возникли у 46,3 % участников в группе энзалутамида и у 35,7 % в группе плацебо. Наиболее часто встречающиеся НЯФЛ ≥ 3-й степени тяжести: артериальная гипертензия, повышенная утомляемость, сдавливание спинного мозга, пневмония, астения, ухудшение общего физического состояния, падение и обморок.

**Нежелательные явления, которые привели к снижению дозы исследуемого препарата**

В блоке исследований фазы 3 доля участников с НЯФЛ, приведшим к уменьшению дозы, была больше в группе энзалутамида, чем в группе плацебо (5,6 % против 2,1 %). В группе энзалутамида наиболее частыми (у ≥ 0,5% участников) причинами снижения дозы исследуемого препарата были повышенная утомляемость (2,1%) и астения (0,7%). Повышенная утомляемость была единственной причиной снижения дозы, зарегистрированной по крайней мере у 1% участников в обеих группах лечения (2,1% в группе энзалутамида против 0,4% в группе плацебо).

**Нежелательные явления, которые привели к прерыванию исследуемого лечения**

В блоке исследований фазы 3 доля участников с НЯФЛ, приведшим к прерыванию исследуемого лечения, была больше в группе энзалутамида, чем в группе плацебо (15,3 % против 10,0 %). Наиболее часто регистрируемыми НЯФЛ (у ≥ 0,5% участников), приведшими к прерыванию исследуемого лечения в рамках блока исследований фазы 3 в группе энзалутамида, были повышенная утомляемость (1,6%), за которой следовали тошнота (1,0%), гипертензия (0,8%), астения (0,7%), снижение аппетита (0,7%), рвота (0,7%), пневмония (0,6%) и диарея (0,5%).

**Нежелательные явления, представляющие особый интерес**

Данные явления отобраны на основе ранее выявленных важных рисков и/или указаний регуляторных органов, рекомендующих осуществлять надзор за определенными явлениями. НЯФЛ, представляющие особый интерес: судороги, гипертензия, нейтропения / уменьшение количества нейтрофилов, нарушения когнитивной функции и памяти, ишемическая болезнь сердца, другие отдельные сердечно-сосудистые явления, СЗОЭ ((синдром задней обратимой энцефалопатии), повышенная утомляемость, нарушения функции почек, вторичные впервые выявляемые злокачественные новообразования, исключая немеланомный рак кожи, падение, перелом, потеря сознания, тромбоцитопения, нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата, тяжелые кожные нежелательные реакции, ангионевротический отек, сыпь и нарушения функции печени

**Безопасность энзалутамида по данным постмаркетингового применения**

Энзалутамид был впервые зарегистрирован в США в августе 2012 г. для лечения больных мКРРПЖ, ранее получавших доцетаксел. Впоследствии препарат Кстанди был одобрен для лечения пациентов с КРРПЖ, а также мКЧРПЖ (или мГЧРПЖ). На сегодняшний день, препарат Кстанди одобрен в более чем 100 странах.

Профиль безопасности энзалутамида по данным постмаркетингового применения согласуется с профилем безопасности в интегрированной выборке для анализа безопасности. Из глобальной базы данных по безопасности выявлены редкие случаи подтвержденной СЗОЭ. В контролируемых исследованиях фазы 2 и фазы 3 явлений СЗОЭ не было выявлено или подтверждено.

## Список литературы

|  |
| --- |
| 1. Scher HI, Beer TM, Higano CS, Anand A, Taplin ME, Efstathiou E, et al. Prostate Cancer Foundation/Department of Defense Prostate Cancer Clinical Trials Consortium. Antitumour activity of enzalutamide in castration-resistant prostate cancer: a phase 1-2 study. Lancet. 2010;24;375(9724):1437–46). |
| 1. US Department of Health and Human Services. Food-effect bioavailability and fed bioequivalence studies. 2003. Available at: [http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/UCM126833. Accessed 13 Feb 2015](http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/UCM126833.%20Accessed%2013%20Feb%202015).). |
| 1. <https://clinicaltrials.gov> |
| 1. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K, de Wit R, Mulders P, Chi KN, Shore ND, Armstrong AJ, Flaig TW, Fléchon A, Mainwaring P, Fleming M, Hainsworth JD, Hirmand M, Selby B, Seely L, de Bono JS; AFFIRM Investigators. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. N Engl J Med. 2012 Sep 27;367(13):1187-97. doi: 10.1056/NEJMoa1207506. Epub 2012 Aug 15. PMID: 22894553. |
| 1. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, Iversen P, Bhattacharya S, Carles J, Chowdhury S, Davis ID, de Bono JS, Evans CP, Fizazi K, Joshua AM, Kim CS, Kimura G, Mainwaring P, Mansbach H, Miller K, Noonberg SB, Perabo F, Phung D, Saad F, Scher HI, Taplin ME, Venner PM, Tombal B; PREVAIL Investigators. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. N Engl J Med. 2014 Jul 31;371(5):424-33. doi: 10.1056/NEJMoa1405095. Epub 2014 Jun 1. PMID: 24881730; PMCID: PMC4418931. 2. Scher H. I., Beer T. M., Higano C. S. et al. Antitumour activity of MDV3100 in castration-resistant prostate cancer: a phase 1–2 study. Lancet 2010;375:1437–46. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60172-9. 3. Scher H. I., Fizazi K., Saad F. et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. N Engl J Med 2012;367: 1187–97. |
| 1. B. Ya. Alekseev  K. M. Nyushko  A. S. Kalpinskiy  A. D. Kaprin Second-line hormonal therapy with the enzalutamid in patients with castrate-resistant prostate cancer. [Cancer Urology](https://www.sciencegate.app/source/288646) 2016 Vol 12 (3) pp. 87-95 DOI: [10.17650/1726-9776-2016-12-3-87-95](https://www.sciencegate.app/app/redirect#aHR0cHM6Ly9keC5kb2kub3JnLzEwLjE3NjUwLzE3MjYtOTc3Ni0yMDE2LTEyLTMtODctOTU=) |
| 1. CHMP assessment report Xtandi enzalutamide Procedure No EMEA/H/C/00263 <https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/xtandi-epar-public-assessment-report_en.pdf> |
| 1. Davies B, Morris T. Physiological parameters in laboratory animals and humans. Pharm Res. 1993;10:1093‑5. 2. Bennett D., Gibbons J. A., Mol R. et al. Validation of a method for quantifying enzalutamide and its major metabolites in human plasma by LC–MS/MS. Bioanalysis 2014;6:737–44. DOI: 10.4155/bio.13.325. |
| 1. Gibbons JA, Ouatas T, Krauwinkel W, Ohtsu Y, van der Walt JS, Beddo V, de Vries M, Mordenti J. Clinical Pharmacokinetic Studies of Enzalutamide. Clin Pharmacokinet. 2015 Oct;54(10):1043-55. doi: 10.1007/s40262-015-0271-5. PMID: 25917876; PMCID: PMC4580721. |
| 1. <https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/203415Orig1s000ClinPharmR.pdf> [203415Orig1s000ClinPharmR.pdf(fda.gov)](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/203415Orig1s000ClinPharmR.pdf) |
| 1. Poondru S, Ghicavii V, Khosravan R, Manchandani P, Heo N, Moy S, Wojtkowski T, Patton M, Haas GP. Effect of enzalutamide on PK of P-gp and BCRP substrates in cancer patients: CYP450 induction may not always predict overall effect on transporters. Clin Transl Sci. 2022 May;15(5):1131-1142. doi: 10.1111/cts.13229. Epub 2022 Feb 4. PMID: 35118821; PMCID: PMC9099123. |
| 1. https://[www.clinicaltrials.astellas.com/study/?pid=9785-CL-0018](http://www.clinicaltrials.astellas.com/study/?pid=9785-CL-0018) |
| 1. Efstathiou E, Titus M, Wen S, Hoang A, Karlou M, Ashe R, Tu SM, Aparicio A, Troncoso P, Mohler J, Logothetis CJ. Molecular characterization of enzalutamide-treated bone metastatic castration-resistant prostate cancer. Eur Urol. 2015 Jan;67(1):53-60. doi: 10.1016/j.eururo.2014.05.005. Epub 2014 May 29. PMID: 24882673; PMCID: PMC4247811. |
| 1. Hussain M, Daignault-Newton S, Twardowski PW, Albany C, Stein MN, Kunju LP, Siddiqui J, Wu YM, Robinson D, Lonigro RJ, Cao X, Tomlins SA, Mehra R, Cooney KA, Montgomery B, Antonarakis ES, Shevrin DH, Corn PG, Whang YE, Smith DC, Caram MV, Knudsen KE, Stadler WM, Feng FY, Chinnaiyan AM. Targeting Androgen Receptor and DNA Repair in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Results From NCI 9012. J Clin Oncol. 2018 Apr 1;36(10):991-999. doi: 10.1200/JCO.2017.75.7310. Epub 2017 Dec 20. Erratum in: J Clin Oncol. 2018 May 20;36(15):1541. PMID: 29261439; PMCID: PMC6075827. |
| 1. Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, Holzbeierlein J, Villers A, Azad A, Alcaraz A, Alekseev B, Iguchi T, Shore ND, Rosbrook B, Sugg J, Baron B, Chen L, Stenzl A. 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 Nov 10;37(32):2974-2986. doi: 10.1200/JCO.19.00799. Epub 2019 Jul 22. PMID: 31329516; PMCID: PMC6839905. |
| 1. Shore ND, Chowdhury S, Villers A, Klotz L, Siemens DR, Phung D, van Os S, Hasabou N, Wang F, Bhattacharya S, Heidenreich A. Efficacy and safety of enzalutamide versus bicalutamide for patients with metastatic prostate cancer (TERRAIN): a randomised, double-blind, phase 2 study. Lancet Oncol. 2016 Feb;17(2):153-163. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00518-5. Epub 2016 Jan 14. PMID: 26774508. |
| 1. Penson DF, Armstrong AJ, Concepcion R, Agarwal N, Olsson C, Karsh L, Dunshee C, Wang F, Wu K, Krivoshik A, Phung D, Higano CS. Enzalutamide Versus Bicalutamide in Castration-Resistant Prostate Cancer: The STRIVE Trial. J Clin Oncol. 2016 Jun 20;34(18):2098-106. doi: 10.1200/JCO.2015.64.9285. Epub 2016 Jan 25. PMID: 26811535. |
| 1. <https://astellasclinicalstudyresults.com/docs/9785-CL-0410/LPS/9785-cl-0410-eos-clrr-02-disc01-en-final-02.pdf> |

# 5. ОБСУЖДЕНИЕ ДАННЫХ И ИНСТРУКЦИИ ДЛЯ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ

## 5.1. Обсуждение данных доклинических исследований

Так как препарат DT-ENZ (АО «Р-Фарм», Россия) представляет собой воспроизведенный препарат энзалутамида, который полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего вещества, лекарственной форме и дозировке референтному препарату энзалутамид Кстанди (владелец РУ - Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нидерланды), имея минимальные отличия в качественном и количественном составе некоторых вспомогательных веществ, ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата. Для прогнозирования токсического действия, планируемого к регистрации и коммерческому выпуску препарата DT-ENZ, были проанализированы данные исследований по изучению фармакологии и токсикологии оригинального препарата энзалутамида. Поскольку лекарственный препарат DT-ENZ является воспроизведенным препаратом (при этом относится к классу II по БКС), собственные доклинические исследования не проводились.

Результаты доклинических фармакологических исследований демонстрируют, что энзалутамид является ингибитором сигнального пути АР, блокируя его. Энзалутамид конкурентно ингибирует связывание андрогенов с AР и тем самым ингибирует транслокацию AР в ядро клетки и образование комплекса AР с хроматином. Эти ингибирующие эффекты отмечаются даже в условиях сверхэкспрессии AР и в клетках рака предстательной железы, устойчивых к антиандрогенам. Ингибируя сигнальный путь АР, энзалутамид вызывает несколько нисходящих эффектов, которые включают снижение экспрессии AР-зависимых генов, угнетение роста раковых клеток предстательной железы, индукцию гибели раковых клеток и регрессию опухоли. У энзалутамида отсутствует агонистическая активность, подобная той, которая может ограничивать стабильную эффективность современных антиандрогенов.

Фармакологические исследования безопасности в отношении центральной нервной системы показали, что MDV3100 вызывает дозозависимые судороги у мышей. Эти судороги возникали при концентрациях в плазме крови, превышающих те, которые ожидаются у человека при предлагаемой клинической дозе 160 мг/сут. Как MDV3100, так и метаболит M2 являются антагонистами ГАМК-активируемого хлоридного канала. Это взаимодействие может быть механизмом возникновения судорог, так как некоторые соединения, ингибирующие хлоридный канал, вызывают судороги. Однако подтип α1β3 ГАМК-рецепторов мало распространен в мозге человека, поэтому количественная экстраполяция этих данных *in vitro* ограничена. Судороги наблюдались также в ряде общетоксикологических исследований на крысах и собаках при высоких дозах.

Фармакологические исследования респираторной и сердечно-сосудистой безопасности, проведенные на крысах и собаках соответственно, не выявили других нежелательных эффектов. В анализе *in vitro* MDV3100 и метаболит M2 способны ингибировать ток hERG, хотя в исследованиях *in vivo* на крысах и собаках влияния на ЭКГ не обнаружено. У пациентов наблюдались некоторые изменения ЭКГ. В фармакокинетических исследованиях было показано, что MDV3100 медленно выводится из плазмы крови с длительным t ½ у разных видов. При ежедневном пероральном введении средний индекс накопления составляет примерно 1-3 у крыс, 1-4 у собак и 8,3 у человека, что отражает длительный t ½ по отношению к периоду введения препарата. У крыс, в отличие от мышей, собак и обезьян, отмечаются гендерные различия в ФК: наблюдается в 2 раза более высокая экспозиция у самок. Учитывая клинические данные о фармакодинамических взаимодействиях с другими лекарственными препаратами или субстанциями, проведение доклинических исследований лекарственного взаимодействия не требуется.

В исследованиях всасывания было показано, что MDV3100 в виде раствора ККМГ хорошо всасывается после перорального введения у мышей, крыс, собак и обезьян. В исследованиях ФК на собаках было показано, что пероральная биодоступность выше при применении в виде раствора ККМГ, чем в виде суспензии в ККМГ или других твердых частиц. Данные по распределению в тканях крыс свидетельствуют о быстром и обширном распределении во всех тканях. Ткани с более высокими концентрациями – это жировая клетчатка, желудок и печень. В мозге крыс обнаруживались MDV3100 и метаболиты M1 и M2, что указывает на их способность преодолевать гематоэнцефалический барьер у крыс. MDV3100, M1 и M2 показали высокое связывание с белками плазмы крови *in vitro* (>90 % для всех видов) в широком диапазоне концентраций. В исследованиях метаболизма 14С- MDV3100 было показано, что MDV3100 интенсивно метаболизируется в организме крыс, собак и человека по одним и тем же путям фазы I, в основном через реакции деметилирования, окисления и гидролиза. Перорально введенный MDV3100 выводится в основном в виде метаболитов с мочой и фекалиями у крыс и собак. У крыс моча и фекалии имеют одинаковую значимость, в то время как у собак и людей основным путем выведения является мочевыделительная система.

Общетоксикологические исследования проводились на мышах, крысах и собаках. В большинстве исследований на крысах и собаках наблюдалась смертность. В некоторых случаях это объяснялось ошибкой при введении через желудочный зонд или случайной аспирацией раствора ККМГ. Тем не менее некоторые случаи гибели животных в ходе исследований токсичности не могли быть объяснены аспирацией ККМГ, а несколько случаев преждевременной гибели, по-видимому, связаны с введением MDV3100.

Макроскопические и микроскопические результаты, наблюдаемые в предстательной железе, семенных пузырьках, семенниках и придатках у крыс и собак, согласуются с первичными фармакологическими свойствами MDV3100 и ранее наблюдались при использовании нестероидных антиандрогенных соединений, таких как бикалутамид. Качественно сходные эффекты в отношении мужских репродуктивных органов описаны для ингибитора биосинтеза андрогенов абиратерона. Эти результаты были полностью или частично обратимы к концу периода восстановления.

После повторного введения препарата явных гендерных различий в системном воздействии у собак не наблюдалось. У крыс системное воздействие MDV3100 у самок было стабильно выше, чем у самцов при всех уровнях доз. При ежедневном пероральном введении средний индекс накопления составлял примерно 1–3 у крыс и 1–4 у собак. Величина накопления, по-видимому, не увеличивалась с повышением дозы. Системное воздействие MDV3100 в исследованиях токсичности повторных доз было аналогично (собаки) или до 3 раз (крысы) выше, чем у людей. Два основных человеческих метаболита M1 и M2 были измерены в некоторых исследованиях токсичности на крысах и собаках. Специальные исследования токсичности M2 не проводились, и в соответствии с рекомендациями EMEA/CHMP/ICH/646107/2008 S9 отдельная токсикологическая оценка метаболитов у пациентов с распространенным раком, как правило, не оправдана.

Несмотря на то, что дозы M2 в исследованиях токсичности у крыс и собак были ниже, чем у людей, заявитель не считает это существенной проблемой, имеющей отношение к применению MDV3100 при распространенном раке. Исходя из сходства молекулярных структур MDV3100 и M2, а также сопоставимости активности по всем первичным и вторичным фармакодинамическим конечным точкам, профиль токсичности у этих двух молекул, вероятно, будет сходным. Поэтому низкий уровень воздействия М2 в исследованиях токсичности вряд ли окажет существенное влияние на общую оценку соотношения пользы и риска для пациентов с распространенным раком.

Результаты исследований генотоксичности *in vitro* и *in vivo* были отрицательными. В соответствии с научными рекомендациями EMA (EMA/CHMP/SAWP/372658/2010) от 24 июня 2010 г. заявитель провел *in silico* QSAR-анализ для метаболитов человека. В этом исследовании не было обнаружено структурных сигналов; учитывая результаты этого исследования и рекомендации EMEA/CHMP/ICH/646107/2008 S9, дальнейшее исследование генотоксичности не требуется.

Учитывая показания к применению и целевую популяцию пациентов, исследования репродуктивной и эмбрио-фетальной токсичности не требуются. Влияние MDV3100 на репродуктивную систему оценивалось в ходе общих токсикологических исследований, в ходе которых были получены значимые результаты и наблюдались изменения масс предстательной железы, семенных пузырьков, яичек и придатков. В исследовании, проведенном для оценки влияния препарата на репродуктивные ткани у самцов собак, наблюдалось транзиторное воздействие на репродуктивные органы. Изменения в репродуктивных органах у обоих видов соответствовали фармакологической активности энзалутамида и разрешались, полностью или частично, после 8-недельного периода восстановления. В представленном исследовании эмбрио-фетального развития на мышах MDV3100 вызывал преждевременные роды, гибель и аномалии плода.

Необходимость проведения доклинических исследований зависимости оценивалась на основании данных о связывании *in vitro*, данных о проникновении и накоплении в ЦНС *in vivo*, результатов фармакологических исследований безопасности *in vivo*, а также имеющихся клинических данных. Полученные доклинические данные свидетельствуют о том, что MDV3100 вряд ли может вызывать злоупотребление.

Учитывая результаты общетоксикологических исследований, проведенных при пероральном введении, дальнейшие исследования местной переносимости не требуются.

Результаты фармакологических исследований безопасности и токсикологических исследований демонстрируют приемлемый профиль безопасности энзалутамида и свидетельствуют в поддержку его применения у больных раком в клинической дозе 160 мг/сут.

## 5.2. Обсуждение данных клинических исследований

Так как препарат DT-ENZ (АО «Р-Фарм», Россия) представляет собой воспроизведенный препарат энзалутамида, который полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего вещества, лекарственной форме и дозировке референтному препарату энзалутамид Кстанди (владелец РУ - Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нидерланды), имея минимальные отличия в качественном и количественном составе некоторых вспомогательных веществ, ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата. В связи с этим ниже приводятся данные об эффектах энзалутамида у человека, полученные в исследованиях препарата Кстанди. Клинических исследований лекарственного препарата DT-ENZ пока не проводилось.

Энзалутамид представляет собой ингибитор андрогенового рецептора (АР), который конкурентно ингибирует связывание андрогенов с АР, ингибирует транслокацию рецепторов в ядро и связывание АР c ДНК, даже в условиях повышенной экспрессии АР и в устойчивых к антиандрогенам клетках рака предстательной железы. Оригинальный препарат энзалутамид под торговым названием Кстанди® был зарегистрирован в России в 2016г. для лечения пациентов с метастатическим устойчивым к кастрации раком предстательной железы (мКРРПЖ). Энзалутамид одобрен более чем в 100 странах. Продолжается клиническая разработка для применения по другим показаниям.

Клиническая разработка энзалутамида включала исследования фармакокинетики, противоопухолевой активности, включая влияние на уровень ПСА, циркулирующие опухолевые клетки, метастазы в мягкие ткани и кости и влияние на захват 2-[18F]-фтор-5α-деокси-D-глюкозы (ФДГ) по данным позитронно-эмиссионной томографии у отобранных пациентов [1]. Были оценены 7 вариантов доз (20, 60, 150, 240, 360, 480 и 600 мг/сут). Подходящая доза была выбрана на основании нескольких факторов, включая фармакокинетику, эффективность и безопасность. Отсутствовали выраженные различия противоопухолевого эффекта доз 150 и 240 мг/сут, тем не менее было сообщено об утомляемости III степени у 10 % пациентов, получающих дозу 240 мг/сут, но лишь у 2 % больных, получавших 150 мг/сут. У 3 (по 1 в группах доз 360, 480 и 600 мг/сут) пациентов возникли судороги, ни один из больных не отмечал возникновения судорог при более низких дозах. По причине этого, а также ввиду частой необходимости досрочного прекращения лечения при более высоких дозах доза 240 мг/сут была объявлена максимальной переносимой дозой. Твердые желатиновые капсулы по 30 мг были заменены на мягкие желатиновые по 40 мг для уменьшения требуемого их количества для достижения правильной дозы; таким образом, в исследованиях III фазы использовали дозу 160 мг/сут, а не 150 мг/сут [2,3].

Определение профиля метаболитов посредством экспериментальной жидкостной хроматографии-масс-спектрометрии в остаточных образцах пациентов после исследования I/II фазы установило 2 избыточных метаболита: карбоксикислотный метаболит и *N*-дезметилэнзалутамид. Это явилось важным инструментом для оптимизации дозы и схемы применения энзалутамида при различных патологических состояниях или при комбинации его с другими лекарственными средствами [4].

Эффективность энзалутамида была установлена в трех рандомизированных плацебо-контролируемых многоцентровых клинических исследованиях III фазы MDV3100-14 (PROSPER), CRPC2 (AFFIRM), MDV3100-03 (PREVAIL) у пациентов с прогрессирующим раком предстательной железы, у которых наблюдалось прогрессирование заболевания на андрогенной депривационной терапии (аналог ГнРГ или после двусторонней орхиэктомии) [5,6,7]. В исследование PREVAIL были включены пациенты с метастатическим КРРПЖ, не получавшие химиотерапию, в исследование AFFIRM – пациенты с метастатическим КРРПЖ, ранее получавшие доцетаксел, и в исследование PROSPER – пациенты с неметастатическим КРРПЖ. Кроме того, эффективность препарата у пациентов с метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы (мГЧРПЖ) была установлена в одном рандомизированном плацебо-контролируемом многоцентровом клиническом исследовании III фазы 9785-CL-0335 (ARCHES) [8]. Все пациенты получали аналог ГнРГ или подвергались двусторонней орхиэктомии.

В исследовании AFFIRM на момент промежуточного анализа отмечено достоверное преимущество энзалутамида в виде снижения риска смерти от РПЖ на 37 % по сравнению с плацебо (ОР 0,63; 95 % ДИ 0,53–0,75; p < 0,001, медиана общей выживаемости 18,4 и 13,6 мес соответственно). Этот эффект отмечен во всех проанализированных подгруппах пациентов. Энзалутамид был ассоциирован со значимым улучшением всех вторичных конечных точек по сравнению с плацебо, включая выживаемость без радиологического прогрессирования, ПСА-безрецидивную выживаемость, частоту ответа со стороны ПСА и мягких тканей [2]. Качество жизни больных, ассоциированное с болевым синдромом, частотой развития костных осложнений и общим самочувствием, также было достоверно лучшим в подгруппе пациентов, получавших терапию энзалутамидом [2, 9].

В исследовании PREVAIL на момент запланированного промежуточного анализа (по достижении 540 смертельных исходов) в группе больных, получавших терапию энзалутамидом, отмечено достоверное снижение риска радиологического прогрессирования на 81 % по сравнению с плацебо (ОР 0,19; 95 % ДИ 0,15–0,23; p < 0,001), а также риска смерти на 29 % (ОР 0,71; 95 % ДИ 0,60–0,84; p < 0,001). Преимущества энзалутамида зарегистрированы во всех подгруппах больных, включая стратифицированных по возрасту, исходной интенсивности болевого синдрома, количество костных очагов и других факторов прогноза. Кроме этого, терапия энзалутамидом была ассоциирована с увеличением времени до начала химиотерапии (ОР 0,35; 95 % ДИ 0,3–0,4) и времени до ПСА-прогрессирования (ОР 0,17; 95 % ДИ 0,15–0,20). Снижение концентрации ПСА, объективный ответ со стороны мягких тканей и лучшее качество жизни также отмечены в подгруппе больных, получавших терапию энзалутамидом [6].

Учитывая масштаб программы разработки на сегодняшний день и разнообразие выборок, включенных в клинические исследования, безопасность энзалутамида была хорошо охарактеризована. Профиль безопасности энзалутамида обобщен на основе объединенных данных 5 исследований фазы 3, с включением данных около 6000 пациентов.

В целом, в блоке исследований фазы 3 НЯФЛ возникли у 95,1 % участников в группе энзалутамида и у 90,1 % участников в группе плацебо. Наиболее частыми НЯФЛ (отмеченными у ≥ 10% пациентов) были утомляемость, боль в спине, тошнота, приливы, запор, артралгия, снижение аппетита, диарея, гипертензия, астения, падение, боль в конечности, скелетно-мышечная боль и головная боль. Связанными с препаратом НЯФЛ, зарегистрированными в группе энзалутамида у ≥ 5% пациентов, были утомляемость (24,1% в группе энзалутамида и 14,1% в группе плацебо), приливы (14,0% и 8,7%), тошнота (11,7% и 10,4%), снижение аппетита (8,2% и 5,5%), астения (7,4% и 4,4%), диарея (5,6% и 4,4%) и гипертензия (5,6% и 2,0%). Частота приведших к смерти НЯФЛ была в объединенных группах энзалутамида и плацебо низкой (соответственно 4,8% и 2,8%); кроме того, в обеих группах отмечалась сопоставимая скорректированная частота событий для серьезных НЯФЛ. Частота НЯФЛ, приведших к окончательной отмене исследуемого препарата, была близкой: 17,2% в объединенной группе энзалутамида и 16,1% в группе плацебо. Частота НЯФЛ, приведших к снижению дозы, составила 5,6% в объединенной группе энзалутамида Объединенные данные по безопасности из исследований Фазы 3 подтверждают, что нежелательными явлениями, представляющими особый интерес (НЯОИ), при применении энзалутамида являются конвульсии/судороги, когнитивные нарушения и расстройства памяти, явления, связанные с утомляемостью, нейтропения/снижение числа нейтрофилов, падения, переломы и гипертензия.

НЯФЛ 3-й степени тяжести или выше возникли у 46,3 % участников в группе энзалутамида и у 35,7 % в группе плацебо. Наиболее часто встречающиеся НЯФЛ ≥ 3-й степени тяжести: артериальная гипертензия, повышенная утомляемость, сдавливание спинного мозга, пневмония, астения, ухудшение общего физического состояния, падение и обморок.

**Оценка пользы**

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

**Оценка риска**

Риск применения испытуемого препарата DT-ENZ, как и оригинального препарата Кстанди®, ассоциирован, прежде всего, с перечисленными выше реакциями (информация собрана на основании данных литературы, в которых представлены результаты клинических исследований применения препарата энзалутамид).

**Таблица 5-1.** Нежелательные реакции, наблюдавшиеся в ходе клинических исследований энзалутамида по частоте.

| **Система органов** | **Частота** |
| --- | --- |
| Нарушения со стороны кроветворной и лимфатической системы | нечасто: лейкопения, нейтропения неизвестно\*: тромбоцитопения |
| Нарушения со стороны иммунной системы | неизвестно\*: отек лица, отек языка, отек губ, отек глотки |
| Психические расстройства | часто: тревожность нечасто: галлюцинации |
| Нарушения со стороны нервной системы | часто: головная боль, ухудшение памяти, амнезия, нарушение внимание, дисгевзия, синдром беспокойных ног  нечасто: когнитивные расстройства, судороги1 неизвестно\*: синдром задней обратимой энцефалопатии |
| Нарушения со стороны сердца | часто: ишемическая болезнь сердца2 неизвестно: удлинение интервала QT |
| Нарушения со стороны сосудов | очень часто: «приливы», артериальная гипертензия |
| Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта | неизвестно\*: тошнота, рвота, диарея |
| Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей | часто: сухость кожи, кожный зуд неизвестно\*: сыпь |
| Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани | часто: переломы 3 неизвестно\*: миалгия, мышечные спазмы, мышечная слабость, боль в спине |
| Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочной железы | часто: гинекомастия |
| Общие расстройства и нарушения в месте введения | часто: астения , утомляемость |
| Травмы, отравления и осложнения, вызванные проведением исследовательских процедур | очень часто: падения |
| **Примечание:**  \* Сообщения, полученные в пострегистрационный период  1 по оценке с использованием узкого термина SMQ "Судороги", включая судороги, большой эпилептический припадок, сложные парциальные припадки, парциальные припадки и эпилептический статус. Включая редкие случаи судорог с осложнениями, приводящими к смертельному исходу.  2 по оценке с использованием узких терминов SMQ "Инфаркт миокарда" и "Другие виды ишемической болезни сердца", включая следующие термины предпочтительного употребления, наблюдаемые, как минимум, у 2 пациентов в рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях III фазы: стенокардия, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, острый инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, нестабильная стенокардия, ишемия миокарда и артериосклероз коронарных артерий.  3 включая все термины предпочтительного употребления со словом "перелом" в костях. | |

Случаев прекращения участия в КИ здоровыми добровольцами по причине развития НЯ при приеме энзалутамида не отмечено.

В исследовании по протоколу № CL021145247 каждый доброволец получит по одному приему энзалутамида в разовой дозе 40 мг. Предполагается, что нежелательные явления в группе здоровых добровольцев будут соответствовать профилю безопасности энзалутамида, описанному для пациентов, и характеризоваться преимущественно легкой или умеренной степенью выраженности.

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

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

## 5.3. Инструкции для исследователя

### 5.3.1. Показания к применению

Энзалутамид показан для лечения:

* кастрационно-резистентного рака предстательной железы (КРРПЖ).
* Метастатического гормоночувствительного рака предстательной железы (мГЧРПЖ).

### 5.3.2. Противопоказания

Гиперчувствительность к действующему веществу (энзалутамиду) 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 обратимой энцефалопатии (рекомендуется прекратить прием энзалутамида 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.

### 5.3.3. Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Применение у женщин противопоказано. Нет данных, присутствует ли энзалутамид или его метаболиты в сперме. Если пациент имеет сексуальный контакт с беременной женщиной во время и в течение 3 месяцев после лечения энзалутамидом, 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. Исследования на животных показали, что энзалутамид оказывает воздействие на репродуктивную систему у самцов крыс и собак.

***Женщины и мужчины с сохраненным репродуктивным потенциалом***

Нет данных, присутствует ли энзалутамид или его метаболиты в сперме. Если пациент имеет сексуальный контакт с беременной женщиной, во время и в течение 3 месяцев после лечения энзалутамидом 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.

### 5.3.4. Способ применения и дозы

***Дозы***

Рекомендуемая суточная доза энзалутамида составляет 160 мг (четыре капсулы по 40 мг) 1 раз в день.

***Способ применения***

Капсулы следует проглатывать целиком, запивая водой, их можно принимать независимо от приема пищи. Не разжевывать, не растворять и не вскрывать. Препарат следует применять примерно в одно и то же время суток. Если пациент пропустил прием энзалутамида 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 с обычной суточной дозы. Медикаментозная кастрация с использованием аналога ЛГРГ должна быть продолжена во время лечения у пациентов, не прошедших хирургическую кастрацию. Если у пациента развивается токсичность 3 степени и выше или опасные нежелательные реакции, прием препарата необходимо отменить на одну неделю или до снижения симптомов до уровня 2 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 энзалутамид. Энзалутамид 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 энзалутамида 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 энзалутамида необходимо снизить до 80 мг один раз в день. Если применение сильного ингибитора фермента CYP2C8 прекращено, дозу энзалутамида следует повысить до первоначального уровня.

*Особые группы пациентов*

*Пациенты пожилого возраста*

Коррекции 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) коррекции 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 коррекции дозы не требуется. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью и с терминальной стадией почечной недостаточности препарат должен применяться с осторожностью.

*Дети*

Применение энзалутамида у детей не актуально, поскольку препарат показан для терапии взрослых мужчин с метастатическим кастрационно-резистентным или метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы

### 5.3.5. Побочное действие

Наиболее частыми нежелательными реакциями являются астения/усталость, «приливы», гипертония и падения. Другие важные нежелательные реакции включают переломы, когнитивные расстройства и нейтропению.

Судороги наблюдались у 0,5% пациентов, получавших энзалутамид, у 0,1% пациентов в группе плацебо и у 0,3% пациентов, получавших бикалутамид. Были зарегистрированы редкие случаи синдрома обратимой задней энцефалопатии у пациентов, получавших энзалутамид.

Ниже приведены и распределены по частоте нежелательные реакции, наблюдавшиеся в ходе клинических исследований. Категории частоты распределены следующим образом: очень часто (≥1/10); часто (от ≥1/100 до <1/10); нечасто (от ≥1/1000 до <1/100), редко (от ≥1/10 000 до <1/1 000), очень редко (<1/10 000); неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

**Таблица 5-1.** Нежелательные реакции, наблюдавшиеся в ходе клинических исследований энзалутамида по частоте.

| **Система органов** | **Частота** |
| --- | --- |
| Нарушения со стороны кроветворной и лимфатической системы | нечасто: лейкопения, нейтропения неизвестно\*: тромбоцитопения |
| Нарушения со стороны иммунной системы | неизвестно\*: отек лица, отек языка, отек губ, отек глотки |
| Психические расстройства | часто: тревожность нечасто: галлюцинации |
| Нарушения со стороны нервной системы | часто: головная боль, ухудшение памяти, амнезия, нарушение внимание, дисгевзия, синдром беспокойных ног  нечасто: когнитивные расстройства, судороги1 неизвестно\*: синдром задней обратимой энцефалопатии |
| Нарушения со стороны сердца | часто: ишемическая болезнь сердца2 неизвестно: удлинение интервала QT |
| Нарушения со стороны сосудов | очень часто: «приливы», артериальная гипертензия |
| Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта | неизвестно\*: тошнота, рвота, диарея |
| Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей | часто: сухость кожи, кожный зуд неизвестно\*: сыпь |
| Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани | часто: переломы 3 неизвестно\*: миалгия, мышечные спазмы, мышечная слабость, боль в спине |
| Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочной железы | часто: гинекомастия |
| Общие расстройства и нарушения в месте введения | часто: астения , утомляемость |
| Травмы, отравления и осложнения, вызванные проведением исследовательских процедур | очень часто: падения |
| **Примечание:**  \* Сообщения, полученные в пострегистрационный период  1 по оценке с использованием узкого термина SMQ "Судороги", включая судороги, большой эпилептический припадок, сложные парциальные припадки, парциальные припадки и эпилептический статус. Включая редкие случаи судорог с осложнениями, приводящими к смертельному исходу.  2 по оценке с использованием узких терминов SMQ "Инфаркт миокарда" и "Другие виды ишемической болезни сердца", включая следующие термины предпочтительного употребления, наблюдаемые, как минимум, у 2 пациентов в рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях III фазы: стенокардия, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, острый инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, нестабильная стенокардия, ишемия миокарда и артериосклероз коронарных артерий.  3 включая все термины предпочтительного употребления со словом "перелом" в костях. | |

*Судороги*

В ходе контролируемых клинических исследований судороги отмечались у 21 пациента (0,5%) из 4168 пациента, которые ежедневно принимали энзалутамид 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 предрасполагающими факторами их развития 1,6 % пациентов, включенных в исследование, имели в анамнезе судорожные припадки, у 8 из 366 (2,2 %) пациентов, получавших энзалутамид, отмечали судорожные припадки. Медиана продолжительности лечения составляла 9,3 месяца. Механизм, посредством которого энзалутамид может снижать судорожный порог, неизвестен. Однако он может быть связан с данными исследований *in vitro*, которые показали, что энзалутамид 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 3,7% пациентов, получавших энзалутамид плюс АДТ, по сравнению с 1,5 % пациентов, получавших плацебо плюс АДТ.

### 5.3.6. Передозировка

Установленный антидот для энзалутамида отсутствует. В случае передозировки лечение энзалутамидом следует прекратить и начать проведение общеподдерживающих мероприятий в зависимости от объема передозировки и с учетом периода полувыведения 5,8 дня. После передозировки пациенты могут подвергаться повышенному риску возникновения судорог.

### 5.3.7. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

***Влияние других препаратов на энзалутамид***

*Ингибиторы CYP2C8*

Фермент CYP2C8 играет важную роль в выведении энзалутамида и в формировании его активного метаболита. После перорального применения сильного ингибитора CYP2C8 гемфиброзила (600 мг дважды в день) у здоровых пациентов мужского пола AUC энзалутамида увеличилась на 326%, тогда как Cmax энзалутамида уменьшилась на 18%. На сумму несвязанного энзалутамида плюс несвязанный активный метаболит, AUC увеличилась на 77%, в то время как Cmax снизилась на 19%. Во время лечения энзалутамидом следует избегать приема сильных ингибиторов (например, гемфиброзил) или применять их с осторожностью. Если пациентам необходимо совместно применять сильный ингибитор CYP2C8, дозу энзалутамида следует снизить до 80 мг один раз в день.

*Ингибиторы CYP3A4*

Фермент CYP3A4 играет незначительную роль в метаболизме энзалутамида. После приема сильного ингибитора фермента CYP3A4 итраконазола (200 мг один раз в день) здоровыми добровольцами, AUC энзалутамида увеличилась на 41%, в то время как Cmax не изменилась. На сумму несвязанного энзалутамида плюс несвязанный активный метаболит, AUC увеличилась на 27%, тогда как Cmax снова осталась без изменений.

При совместном применении энзалутамида 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 энзалутамида и активного метаболита снижалась на 37 %, в то время как Cmax оставалась неизмененной.

При одновременном применении энзалутамида с индукторами CYP2C8 или CYP3A4 коррекции дозы не требуется.

***Влияние энзалутамида на другие препараты***

*Индукция ферментов*

Энзалутамид является мощным индуктором ферментов и повышает синтез многих ферментов и транспортеров, поэтому он взаимодействует со многими обычными лекарственными средствами, которые являются субстратами ферментов или транспортерами. 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, CYP2В6, CYP2C9, CYP1С19 и уридин-5'- дифосфат глюкуронозилтрансфераза.

Также возможна индукция транспортного белка Р- гликопротеина и других транспортеров, а также, например, белка множественной лекарственной резистентности 2 (MRP2), белка резистентности рака молочной железы (BCRP) и органического анион-транспортирующего полипептида 1B1 (OATP1B1).

Исследования *in vivo* показали, что энзалутамид является сильным индуктором CYP3A4 и умеренным индуктором CYP2C9 и CYP2C19. Совместное применение энзалутамида (160 мг один раз в день) у пациентов c 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 омепразола (субстрата CYP2C19).

Также возможна индукция UGT1А1. В клиническом исследовании у пациентов с метастатическим КРРПЖ прием энзалутамида (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 коррекцию 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)
* противоопухолевые агенты (например, кабазитаксел)
* антиэпилептики (например, карбамазепин, клоназепам, фенитоин, примидон, вальпроевая кислота)
* нейролептики (например, галоперидол)
* антикоагулянты (например, аценокумарол, варфарин, клопидогрел)
* бета-блокаторы (например, бисопролол, пропранолол)
* блокаторы кальциевых каналов (например, дилтиазем, фелодипин, никардипин, нифедипин, верапамил)
* сердечные гликозиды (например, дигоксин)
* кортикостероиды (например, дексаметазон, преднизолон)
* антивирусные препараты для лечения ВИЧ-инфекции (например, индинавир, ритонавир)
* снотворные средства (например, диазепам, мидазолам, золпидем)
* иммуносупрессанты (например, такролимус)
* ингибиторы протонной помпы (например, омепразол)
* статины, метаболизируемые с участием фермента CYP3A4 (например, аторвастатин, симвастатин)
* тиреоидные средства (например, левотироксин)

Все индукционные возможности энзалутамида могут проявиться приблизительно через 1 месяц после начала лечения, после достижения стабильной плазменной концентрации энзалутамида, 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 энзалутамидом и соответствующим образом корректировать дозу. Учитывая длительный период полувыведения энзалутамида (5,8 суток), влияние на образование ферментов может сохраняться в течение одного месяца и более после прекращения применения энзалутамида. При прекращении лечения энзалутамидом может потребоваться постепенное снижение дозы сопутствующих лекарственных средств.

*Субстраты CYP2C8 и CYP1A2*

Энзалутамид (160 мг один раз в день) не вызывает клинически значимых изменений в AUC или Сmax кофеина (субстрат CYP1A2) или пиоглитазона (субстрат CYP2C8). AUC пиоглитазона увеличилась на 20%, в то время как Cmax снизилась на 18%. AUC и Cmax кофеина снизились на 11% и 4% соответственно. Если субстраты CYP2C8 или CYP1A2 применяют совместно с энзалутамидом, коррекция дозы не требуется.

*Субстраты P-гликопротеина*

Данные *in vitro* показывают, что энзалутамид может быть ингибитором эффлюксного транспортера P-гликопротеина. Действие энзалутамида на субстраты Р-гликопротеина *in vivo* не оценивали, однако в условиях клинического применения энзалутамид может быть индуктором P-гликопротеина через активацию ядерного прегнан-рецептора (прегнан-Х-рецептор). Лекарственные препараты с узким терапевтическим диапазоном, являющиеся субстратами для Р-гликопротеина (например, колхицин, дабигатран этексилат, дигоксин), при одновременном применении с энзалутамидом следует применять с осторожностью, а для поддержания оптимальной концентрации в плазме может 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 удлинять интервал QT, должно быть тщательно оценено одновременное применение энзалутамида 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, амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид), метадон, моксифлоксацин, нейролептики и др.

*Влияние пищи на прием энзалутамида*

Прием пищи не имеет клинически значимого влияния на степень воздействия энзалутамида. В клинических исследованиях энзалутамид применяли независимо от приема пищи.

***Вакцинация против COVID-19***

По данным исследования с участием 25-ти пациентов с диагнозом РПЖ, получавших терапию ингибиторами АР (энзалутамид или абиратерон), нейтрализующие антитела против SARS-CoV-2 вырабатывались у данной группы пациентов так же, как и у здоровых добровольцев. Особых указаний по безопасности при применении вакцин против COVID-19 для пациентов, получающих терапию энзалутамидом не зарегистрировано [14].

***Влияние приема пищи***

Пища не оказывает клинически значимого влияния на степень всасывания препарата. Энзалутамид можно принимать независимо от приема пищи.

### 5.3.8. Особые указания

**Риск развития судорог**

Применение энзалутамида 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 обратимой энцефалопатии**

В ходе применения пациентами энзалутамида были зарегистрированы редкие сообщения о развитии синдрома задней обратимой энцефалопатии (PRES). Синдром задней обратимой 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 несопровождаемые гипертензией. Диагноз синдром задней обратимой энцефалопатии должен быть подтвержден результатами томографии головного мозга, лучше всего результатами МРТ. Рекомендуется прекратить прием энзалутамида при подтвержденном диагнозе.

**Одновременное применение с другими лекарственными средствами**

Энзалутамид является мощным индуктором ферментов и может привести к снижению эффективности многих часто используемых лекарственных средств. Поэтому, начиная лечение энзалутамидом, необходимо провести анализ сопутствующих лекарственных средств. Следует избегать одновременного применения энзалутамида 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 энзалутамид 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 энзалутамида в этой группе 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 (cм. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия»).

**Недавно перенесенные сердечно-сосудистые заболевания**

В исследования 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 энзалутамида таким пациентам.

**Андрогендепривационная терапия может удлинять интервал QT**

У пациентов с наличием удлиненного интервала QT или с предрасполагающими факторами и у пациентов, получающих сопутствующую терапию препаратами, которые могут удлинять интервал QT, врачи перед назначением энзалутамида должны оценить соотношение пользы и риска, включая возможность возникновения желудочковой тахикардии типа «пируэт».

**Применение с химиотерапией**

Безопасность и эффективность одновременного применения энзалутамида с цитотоксической химиотерапией не установлена. Одновременное назначение энзалутамида не имеет клинически значимого эффекта на фармакокинетику доцетаксела, вводимого внутривенно; однако увеличение частоты нейтропении, вызванной приемом доцетаксела, нельзя исключать.

**Вспомогательные вещества**

Готовая лекарственная форма энзалутамида содержит сорбитол (E420). Пациентам с редкой наследственной непереносимостью фруктозы не следует принимать этот лекарственный препарат.

**Реакции гиперчувствительности**

При применении энзалутамида 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, присутствует ли энзалутамид или его метаболиты в сперме. Если пациент имеет сексуальный контакт с беременной женщиной, во время и в течение 3 месяцев после лечения энзалутамидом 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.

### 5.3.9. Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Исследования влияния энзалутамида на способность к управлению транспортными средствами и работе с механизмами не проводились. Однако некоторые нежелательные явления (например, судороги, амнезия, утомляемость, нарушения памяти, когнитивные расстройства и нарушения внимания), связанные с приемом энзалутамида, могут нарушать способность пациента к управлению транспортными средствами и работе с механизмами и (см. разделы «Побочное действие» и «Особые указания»).

Список литературы

|  |
| --- |
| 1. Scher H. I., Beer T. M., Higano C. S. et al. Antitumour activity of MDV3100 in castration-resistant prostate cancer: a phase 1–2 study. Lancet 2010;375:1437–46. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60172-9. |
| 1. Scher H. I., Fizazi K., Saad F. et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. N Engl J Med 2012;367: 1187–97. |
| 1. B. Ya. Alekseev  K. M. Nyushko  A. S. Kalpinskiy  A. D. Kaprin Second-line hormonal therapy with the enzalutamid in patients with castrate-resistant prostate cancer. [Cancer Urology](https://www.sciencegate.app/source/288646) 2016 Vol 12 (3) pp. 87-95 DOI: [10.17650/1726-9776-2016-12-3-87-95](https://www.sciencegate.app/app/redirect#aHR0cHM6Ly9keC5kb2kub3JnLzEwLjE3NjUwLzE3MjYtOTc3Ni0yMDE2LTEyLTMtODctOTU=) |
| 1. Bennett D., Gibbons J. A., Mol R. et al. Validation of a method for quantifying enzalutamide and its major metabolites in human plasma by LC–MS/MS. Bioanalysis 2014;6:737–44. DOI: 10.4155/bio.13.325. |
| 1. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K, de Wit R, Mulders P, Chi KN, Shore ND, Armstrong AJ, Flaig TW, Fléchon A, Mainwaring P, Fleming M, Hainsworth JD, Hirmand M, Selby B, Seely L, de Bono JS; AFFIRM Investigators. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. N Engl J Med. 2012 Sep 27;367(13):1187-97. doi: 10.1056/NEJMoa1207506. Epub 2012 Aug 15. PMID: 22894553. |
| 1. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, Iversen P, Bhattacharya S, Carles J, Chowdhury S, Davis ID, de Bono JS, Evans CP, Fizazi K, Joshua AM, Kim CS, Kimura G, Mainwaring P, Mansbach H, Miller K, Noonberg SB, Perabo F, Phung D, Saad F, Scher HI, Taplin ME, Venner PM, Tombal B; PREVAIL Investigators. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. N Engl J Med. 2014 Jul 31;371(5):424-33. doi: 10.1056/NEJMoa1405095. Epub 2014 Jun 1. PMID: 24881730; PMCID: PMC4418931. |
| 1. Hussain M, Daignault-Newton S, Twardowski PW, Albany C, Stein MN, Kunju LP, Siddiqui J, Wu YM, Robinson D, Lonigro RJ, Cao X, Tomlins SA, Mehra R, Cooney KA, Montgomery B, Antonarakis ES, Shevrin DH, Corn PG, Whang YE, Smith DC, Caram MV, Knudsen KE, Stadler WM, Feng FY, Chinnaiyan AM. Targeting Androgen Receptor and DNA Repair in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Results From NCI 9012. J Clin Oncol. 2018 Apr 1;36(10):991-999. doi: 10.1200/JCO.2017.75.7310. Epub 2017 Dec 20. Erratum in: J Clin Oncol. 2018 May 20;36(15):1541. PMID: 29261439; PMCID: PMC6075827. |
| 1. Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, Holzbeierlein J, Villers A, Azad A, Alcaraz A, Alekseev B, Iguchi T, Shore ND, Rosbrook B, Sugg J, Baron B, Chen L, Stenzl A. 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 Nov 10;37(32):2974-2986. doi: 10.1200/JCO.19.00799. Epub 2019 Jul 22. PMID: 31329516; PMCID: PMC6839905. |
| 1. Fizazi K., Scher H. I., Miller K. et al. Effect of enzalutamide on time to first skeletal-related event, pain, and quality of life in men with castration- resistant prostate cancer: results from the randomised, phase 3 AFFIRM trial. Lancet Oncol 2014;15:1147–56. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70303-1. |
| 1. CASODEX® (United States Package insert).Wilmington, DE; AstraZeneca Pharmaceuticals LP, February 2015. |
| 1. Flutamide (United States package insert). Genpharm ULC; May 2008. |
| 1. NILANDRON® (United States package insert). Cary, NC, Covis Pharmaceuticals Inc; June 2014. |
| 1. Eulexin (United States Package insert). Kenilworth, NJ; Schering Corporation, Dec 2000. |
| 1. Liontos M, Terpos E, Kunadis E, Zagouri F, Briasoulis A, Skafida E, Fiste O, Markellos C, Andrikopoulou A, Gumeni S, Kaparelou M, Koutsoukos K, Gavriatopoulou M, Kastritis E, Trougakos IP, Dimopoulos MA. Treatment with abiraterone or enzalutamide does not impair immunological response to COVID-19 vaccination in prostate cancer patients. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2022 Mar;25(1):117-118. doi: 10.1038/s41391-021-00455-9. Epub 2021 Oct 9. PMID: 34628475; PMCID: PMC8501917. |

# 6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

К настоящему моменту накоплен большой объем данных о безопасности применения энзалутамида, как в клинических исследованиях, так и в постмаркетинговом наблюдении. Энзалутамид представляет собой ингибитор андрогенового рецептора (АР), который конкурентно ингибирует связывание андрогенов с АР, ингибирует транслокацию рецепторов в ядро и связывание АР c ДНК, даже в условиях повышенной экспрессии АР и в устойчивых к антиандрогенам клетках рака предстательной железы. Оригинальный препарат энзалутамид под торговым названием Кстанди® был зарегистрирован в России в 2016г. для лечения пациентов с метастатическим устойчивым к кастрации раком предстательной железы (мКРРПЖ). Энзалутамид одобрен более чем в 100 странах. Продолжается клиническая разработка для применения по другим показаниям.

Клиническая разработка энзалутамида включала исследования фармакокинетики, противоопухолевой активности, включая влияние на уровень ПСА, циркулирующие опухолевые клетки, метастазы в мягкие ткани и кости и влияние на захват ФДГ по данным позитронно-эмиссионной томографии у отобранных пациентов. Были оценены 7 вариантов доз (20, 60, 150, 240, 360, 480 и 600 мг/сут). Подходящая доза 160 мг/сут была выбрана на основании нескольких факторов, включая фармакокинетику, эффективность и безопасность.

Учитывая масштаб программы разработки на сегодняшний день и разнообразие выборок, включенных в клинические исследования, безопасность энзалутамида была хорошо охарактеризована. Профиль безопасности энзалутамида обобщен на основе объединенных данных 5 исследований фазы 3, с включением данных около 6000 пациентов.

В целом, в блоке исследований фазы 3 НЯФЛ возникли у 95,1 % участников в группе энзалутамида и у 90,1 % участников в группе плацебо. Наиболее частыми НЯФЛ (отмеченными у ≥ 10% пациентов) были утомляемость, боль в спине, тошнота, приливы, запор, артралгия, снижение аппетита, диарея, гипертензия, астения, падение, боль в конечности, скелетно-мышечная боль и головная боль.

Эффективность энзалутамида была установлена в трех рандомизированных плацебо-контролируемых многоцентровых клинических исследованиях III фазы MDV3100-14 (PROSPER), CRPC2 (AFFIRM), MDV3100-03 (PREVAIL) у пациентов с прогрессирующим раком предстательной железы, у которых наблюдалось прогрессирование заболевания на андрогенной депривационной терапии (аналог ГнРГ или после двусторонней орхиэктомии). В исследовании AFFIRM на момент промежуточного анализа отмечено достоверное преимущество энзалутамида в виде снижения риска смерти от РПЖ на 37 % по сравнению с плацебо (ОР 0,63; 95 % ДИ 0,53–0,75; p < 0,001, медиана общей выживаемости 18,4 и 13,6 мес соответственно). Этот эффект отмечен во всех проанализированных подгруппах пациентов. Энзалутамид был ассоциирован со значимым улучшением всех вторичных конечных точек по сравнению с плацебо, включая выживаемость без радиологического прогрессирования, ПСА-безрецидивную выживаемость, частоту ответа со стороны ПСА и мягких тканей. Качество жизни больных, ассоциированное с болевым синдромом, частотой развития костных осложнений и общим самочувствием, также было достоверно лучшим в подгруппе пациентов, получавших терапию энзалутамидом.

Польза от лечения энзалутамидом мужчин, страдающих раком предстательной железы, стабильно наблюдалась в разных изученных выборках пациентов и по большинству конечных точек оценки эффективности. Величина пользы лечения по целому ряду клинически значимых конечных точек демонстрирует, что лечение энзалутамидом не только продлевает жизнь у этих пациентов, но задерживает начало связанных с этим заболеванием и его лечением осложнений, которые могут негативно влиять на качество жизни.

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

DT-ENZ, капсулы, 40 мг - воспроизведенный препарат энзалутамида, разработанный партнером АО «Р-Фарм» Intas Pharmaceuticals Ltd, Индия. Он полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего вещества, лекарственной форме и дозировке референтному препарату энзалутамид Кстанди (владелец РУ - Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нидерланды), имея минимальные отличия в качественном и количественном составе некоторых вспомогательных веществ. В Российской Федерации держателем РУ будет выступать АО «Р-Фарм», Россия. Также планируется трансфер технологии производства данного препарата на производственную площадку АО «Р-Фарм» в России.

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

**ПРИЛОЖЕНИЯ**

Не применимо.