

# Ензалутамід у світлі результатів дослідження PREVAIL

Метою лікування поширеного раку передміхурової залози є забезпечення максимально задовільної якості життя протягом якомога довшого часу. Істотний внесок у досягнення цієї мети було зроблено завдяки результатам міжнародного рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження III фази PREVAIL, згідно з якими продемонстровано збільшення виживаності у разі застосування ензалутаміду. Отриманий ефект спостерігали як за умови його призначення перед використанням доцетакселу, так і після нього. Згодом комбінація ензалутаміду з андрогендеприваційною терапією була схвалена для застосування у першій лінії для пацієнтів із поширеним раком передміхурової залози.

Дослідження PREVAIL (NCT01212991) було проведене за участю чоловіків із прогностично сприятливим типом раку передміхурової залози, у яких з моменту діагностики захворювання до рандомізації минуло декілька років, симптоматика була відсутня або мінімальна, а також незначної частки пацієнтів із метастатичним вісцеральним ураженням.

PREVAIL було розпочате ще до широкого впровадження геномного тестування з відповідними дослідженнями у цій галузі. Слід зауважити, що дослідження не мало на меті визначити групи пацієнтів, яким показане чи, навпаки, не показане застосування ензалутаміду, а також часу його призначення. Згідно з планом дослідження PREVAIL, первинними кінцевими точками були загальна виживаність та радіологічна виживаність без прогресування, що визначалась за допомогою методів комп'ютерної, магнітно-резонансної томографії, радіонуклідної діагностики. Вторинні кінцеві точки включали час до настання першої кісткової події, час до початку цитотоксичної хіміотерапії, час до прогресування за концентрацією простатичного специфічного антигену, частку пацієнтів зі зниженням рівня простатичного специфічного антигену більш ніж на 50%, найкращу загальну відповідь з боку уражених ділянок м'яких тканин, яку визначали за сумою випадків часткової та повної відповіді на терапію. Іншим питанням, яке також цікавило дослідників, був аналіз профілю побічних явищ у учасників дослідження.

Протягом останнього десятиліття погляди на лікування чоловіків з поширеним раком передміхурової залози істотно змінилися. Відмічено також глобальну тенденцію до підвищення доступності багатьох нових ефективних терапевтичних засобів. Очікувано, що зважаючи на інтенсивніше лікування у першій лінії, яке нині отримують пацієнти із поширеним раком передміхурової залози, біологічні особливості пухлинного процесу з прогресуванням будуть відрізнятися від тих, що спостерігались у клінічних дослідженнях (у тому числі PREVAIL). Цей факт має вносити корективи у трактування результатів досліджень.

Залишається чимало нерозкритих питань щодо лікування пацієнтів із поширеним раком передміхурової залози. Багато факторів впливають на вибір тактики лікування, що залежить як від побажання самого пацієнта і доступності лікарських засобів, так і від уподобань і поглядів лікуючого лікаря.

За даними плацебо-контрольованого дослідження PREVAIL, застосування ензалутаміду покращувало клінічні результати лікування пацієнтів з метастатичним кастраційно-резистентним раком передміхурової залози, які не отримували

хіміотерапії. Група дослідників на чолі з А.А. Armstrong у 2020 р. опублікувала результати 5-річного спостереження за когортою хворих, включених у PREVAIL.

Ензалутамід знижував ризик смерті на 17% (відносний ризик – ВР – 0,83; 95% довірчий інтервал – ДІ – 0,75-0,93;  $p < 0,001$ ; рис. 1). При медіані спостереження 69 міс медіана загальної виживаності у пацієнтів, які застосовували ензалутамід, становила 36 міс (95% ДІ 29-34) проти 31 міс (95% ДІ 29-34) у групі плацебо.

На момент аналізу даних 70,0% пацієнтів з групи ензалутаміду та 85,8% з групи плацебо отримали одну чи більше наступних ліній протипухлинного лікування. Найбільш поширеними варіантами подальшого лікування у пацієнтів обох груп були абіратерону ацетат, кабазитаксел, доцетаксел, ензалутамід, радій-223 або сипулейцел-Т. Найчастіше при подальшому ліванні пацієнти отримували доцетаксел (55% у групі ензалутаміду та 65% у групі плацебо), дещо рідше – абіратерону ацетат (42 та 54% відповідно), а також ензалутамід (6,1 та 43,0% відповідно).

Номограма, оновлена на підставі отриманих даних щодо 5-річної загальної виживаності дослідження PREVAIL, включала такі фактори, як лікування ензалутамідом, кількість метастатичних уражень кісток, наявність вторинного пухлинного ураження печінки, біль, концентрація лужної фосфатази та лактатдегідрогенази, альбуміну та гемоглобіну у сироватці крові, нейтрофільно-лімфоцитарне співвідношення, час від моменту діагностики раку передміхурової залози, а також рівень простатичного специфічного антигену (рис. 2).

Прогностична модель продемонструвала істотні відмінності у виживаності між групами низького (ВР 0,25; 95% ДІ 0,21-0,28) та проміжного ризику (ВР 0,41; 95% ДІ 0,36-0,46;  $p < 0,0001$ ) порівняно з групою високого ризику. П'ятирічна загальна виживаність становила у вищезазначених групах 42; 24 та 5% відповідно.

Інший підхід щодо стратифікації на групи ризику, що ґрунтувався не на сумі балів, а на кількості наявних факторів ризику, також продемонстрував свою дієвість. Група низького (0-3 фактори ризику) та проміжного (4-7 факторів) ризику мали значно кращий прогноз (ВР 0,17; 95% ДІ 0,14-0,22; ВР 0,40; 95% ДІ 0,31-0,51 відповідно;  $p < 0,0001$ ) щодо загальної виживаності, ніж група високого ризику (8 та більше факторів ризику). Поки не відомо, наскільки запропонована прогностична модель може бути застосована у пацієнтів з метастатичним гормоночутливим раком передміхурової залози, який при прогресуванні набуває ознак кастраційно-резистентного.

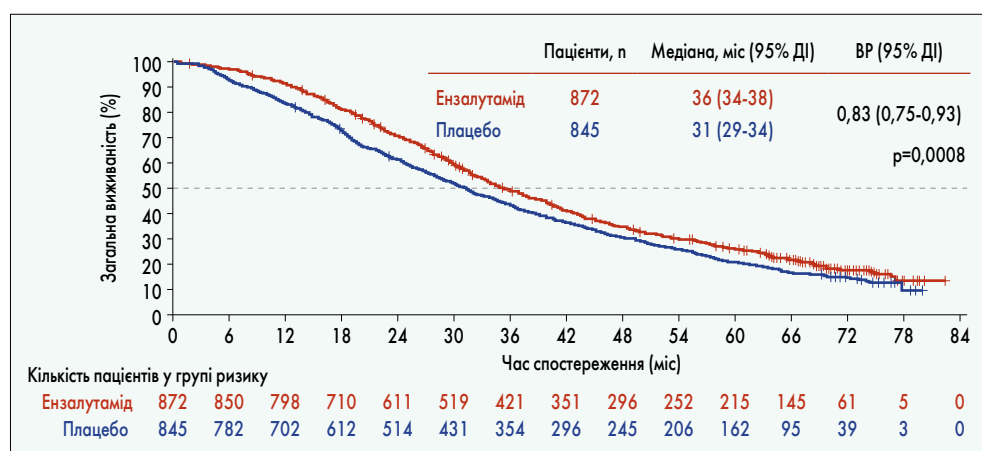


Рис. 1. Загальна виживаність за результатами дослідження PREVAIL

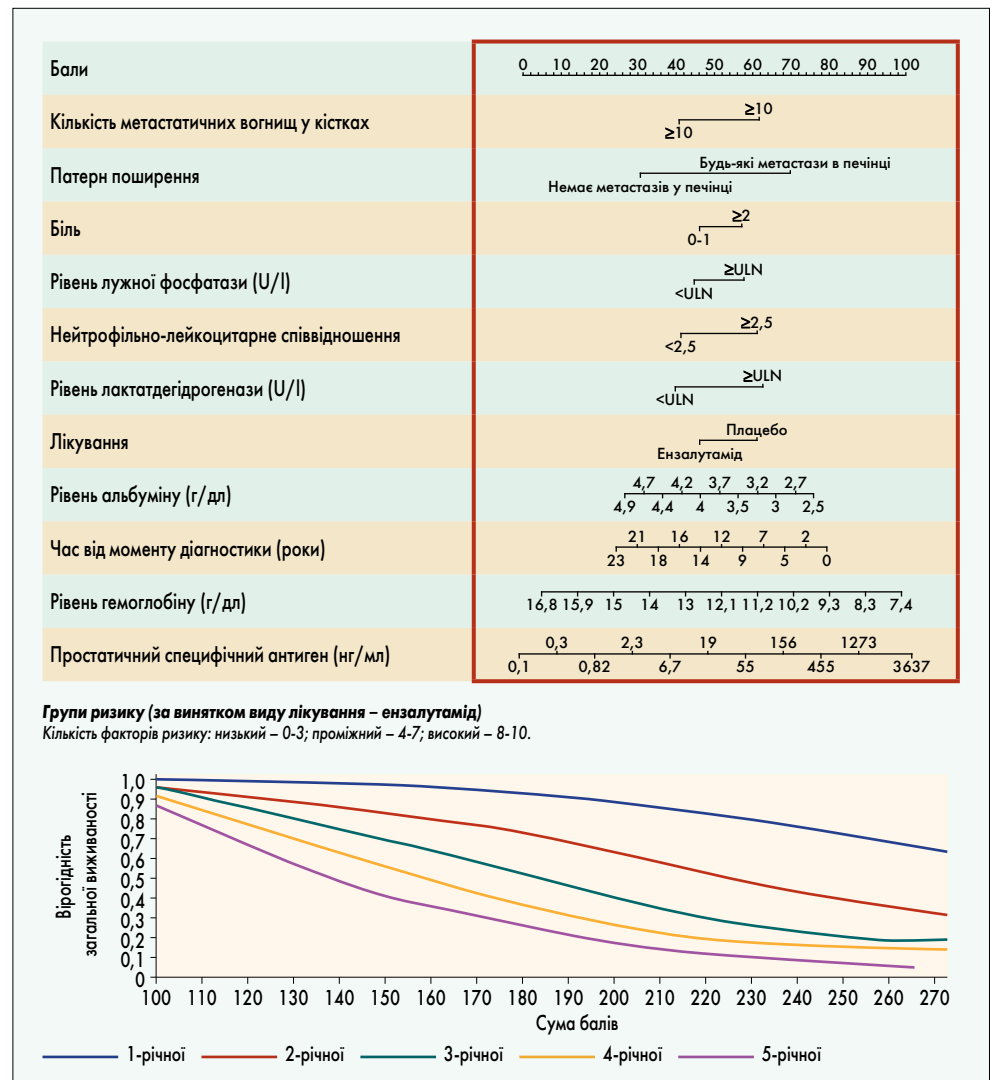


Рис. 2. Прогностична модель, оновлена за даними аналізу 5-річної виживаності дослідження PREVAIL

Істотне прогностичне значення мала динаміка зміни концентрації простатичного специфічного антигену (протягом 3 міс спостереження). Порівняно з відсутністю змін у концентрації онкомаркера чи зниженням менш ніж на 30% від початкового рівня, зменшення відповідного показника більше ніж на 30% (ВР 0,42; 95% ДІ 0,34-0,53) чи більше ніж на 50% (ВР 0,40; 95% ДІ 0,32-0,50) або понад на 90% (ВР 0,32; 95% ДІ 0,25-0,41) були пов'язані з кращими показниками загальної виживаності. Встановлено, що 5-річна загальна виживаність у вищезазначених групах становила 9; 30; 31; 37 та 67% відповідно.

Побічні ефекти, що найчастіше зустрічались у пацієнтів, які отримували ензалутамід, – загальна слабкість, розлади шлунково-кишкового тракту, артеріальна гіпертензія та переломи кісток. Загалом у 9,1% пацієнтів, які приймали ензалутамід, побічні явища були причиною припинення лікування. Водночас у групі плацебо відповідний показник становив 6,0%. Відмічено, що терапія ензалутамідом підвищувала ризик розвитку серцево-судинних ускладнень (особливо у чоловіків старших 75 років), в тому числі з летальним наслідком.

Загалом можна дійти висновку, що протягом більш ніж п'ятирічного спостереження за учасниками дослідження PREVAIL було виявлено кращі показники виживаності у пацієнтів, які отримували ензалутамід, що протє асоціювалося з дещо вищим рівнем летальних серцево-судинних ускладнень. Результат відмічався незалежно від численних можливих варіантів подальшого лікування з приводу прогресування захворювання.

Донедавна 5-річна загальна виживаність пацієнтів із метастатичним кастраційно-резистентним раком передміхурової залози

становила менше 5%. Терапія ензалутамідом дозволяє збільшити цей показник до 40% у групі низького ризику, тоді як у групі високого ризику відповідний показник становить 0%. Істотний вплив на загальну виживаність має чутливість до ензалутаміду, залежно від якої 5-річна загальна виживаність коливається від 9 до 67%.

Таким чином, протягом останнього десятиліття відбувся значний прогрес у ліванні метастатичного кастраційно-резистентного раку передміхурової залози. Сучасна терапія дозволяє не тільки подовжити тривалість життя пацієнтів, а й залишає його якість на цілком задовільному рівні. Побічні явища, що виникають при ліванні ензалутамідом, загалом піддаються корекції, хоча іноді можуть стати причиною зміни лікарського засобу. Дещо підвищений рівень серцево-судинних ускладнень потребує більшої настороженості, особливо у разі призначення ензалутаміду пацієнтам віком понад 75 років і за наявності інших (не пов'язаних із протипухлинним лікуванням) факторів високого ризику розвитку серцево-судинних ускладнень. Подальші дослідження, у тому числі з акцентом на молекулярні маркери, можуть надати більше інформації щодо груп хворих, у яких ензалутамід може бути максимально корисним чи навпаки – неефективним і, відповідно, яким показана інша протипухлинна терапія. Іншим актуальним аспектом майбутніх досліджень буде тактика подальшого ведення пацієнтів, у яких на фоні терапії ензалутамідом відбулося прогресування захворювання.

Підготувала **Олена Поступаленко**

# Почніть лікування КРРПЗ\* препаратом Кстанді незалежно від того, чи є у пацієнта метастази



## КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ КСТАНДІ

**Склад.** Діюча речовина: ензалутамід. 1 капсула містить 40 мг ензалутаміду; допоміжні речовини: каприлокаріолмакрогліцериди, бутилгідроксисанізол (E320), бутилгідрокситолуол (E321), оболонка: желатин, сорбіто-сорбітановий розчин, гліцерин, титан діоксид (E171), чорнила для друку.

**Лікарська форма:** капсули. Основні фізико-хімічні властивості: капсули м'які, непрозорі, продовгасті форми, білого або майже білого кольору, з маркуванням «ENZ» чорного кольору.

**Фармакотерапевтична група.** Антиандрогени. Код АТХ L02BB04.

**Показання:** Лікарський засіб Кстанді показаний для лікування:  
 – неметастатичного кастраційно-резистентного раку передміхурової залози у дорослих чоловіків з високим ризиком прогресування;  
 – метастатичного кастраційно-резистентного раку передміхурової залози у дорослих чоловіків без симптомів або з помірними симптомами на фоні невідлої андрогендеприваційної терапії при відсутності клінічних показань до проведення хімотерапії;  
 – метастатичного кастраційно-резистентного раку передміхурової залози у дорослих чоловіків з прогресуванням захворювання під час або після хімотерапії, що включала доцетаксел.

**Протипоказання.** Підвищена чутливість до активної речовини чи до будь-якої допоміжних речовин. Протипоказаний вагітним і жінкам, що можуть завагітніти (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

**Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.**

**Лікарські засоби, що можуть впливати на рівень ензалутаміду**

**Інгібітори СУР2С8**

Фермент СУР2С8 відіграє важливу роль в елімінації ензалутаміду та у формуванні його активного метаболіту. Після перорального прийому гемфіброзілу, потужного інгібітора СУР2С8 (600 мг 2 рази на день), у здорових добровольців чоловічої статі показник АUC ензалутаміду збільшувався на 326%, а  $C_{max}$  ензалутаміду зменшувалася на 18%. Для показника суми нез'яваного ензалутаміду та нез'яваного активного метаболіту значення АUC збільшувалося на 77%, а  $C_{max}$  знижувалося на 19%. Слід уникати одночасного застосування ензалутаміду із потужними інгібіторами СУР2С8 (наприклад, гемфіброзілом) або застосувати їх з обережністю. Якщо пацієнту необхідно одночасно застосувати потужний інгібітор СУР2С8, слід знизити дозу ензалутаміду до 80 мг 1 раз на день (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

**Інгібітори СУР3А4**

Фермент СУР3А4 відіграє незначну роль у метаболізмі ензалутаміду. Після перорального застосування потужного інгібітора СУР3А4 ітраконазолу (200 мг 1 раз на день) у здорових добровольців чоловічої статі показник АUC ензалутаміду збільшувався на 41%, тоді як значення  $C_{max}$  не змінювалося. Для суми нез'яваного ензалутаміду та нез'яваного активного метаболіту показник АUC збільшувалося на 27%, тоді як  $C_{max}$  залишалося без змін. При одночасному застосуванні лікарського засобу Кстанді з інгібіторами СУР3А4 не потрібно проводити корекцію дози.

**СУР2С8 та індуктори СУР3А4**

Після перорального застосування помірного індуктора ферменту СУР2С8 та сильного індуктора ферменту СУР3А4 рифампіцину (600 мг 1 раз на добу щоденно) у здорових чоловіків АUC ензалутаміду та активного метаболіту знижувалося на 37%, а  $C_{max}$  не змінювалося. При одночасному застосуванні лікарського засобу Кстанді з індукторами СУР2С8 або СУР3А4 корекція дози не потрібна.

**Вплив ензалутаміду на інші лікарські засоби.** Взаємодія з препаратом можуть такі групи лікарських засобів: анальгетики (наприклад, фентаніл, трамадол); антибіотики (наприклад, кларитроміцин, доксицилін); протипушні препарати (наприклад, кабазаїтксел); антикоагулянти (наприклад, аценокумарол, варфарин); протипіпетичні засоби (наприклад, карбамазепін, клоназепам, фенітоїн, примідон, вальпрова кислота); нейролетики (наприклад, галоперидол); блокатори бета-адренорецепторів (наприклад, бисопролол, пропранолол) та ін.

**Особливості застосування.** Ризик розвитку судом. Синдром задньої зворотної енцефалопатії.

**Застосування у період вагітності або грудного годування.** Відсутні дані щодо застосування лікарського засобу Кстанді жінками під час вагітності, цей лікарський засіб не призначений для жінок дітородного віку. Лікарський засіб може спричинити шкоду для ненародженої дитини або призвести до потенційної втрати плода при застосуванні вагітною.

**Спосіб застосування та дози.** Рекомендована добова доза 160 мг (4 капсули по 40 мг) 1 раз на добу. Діти. Відсутні дані щодо застосування ензалутаміду у дітей.

**Передозування.** Відсутній антитоксичний препарат. Лікування ензалутамідом слід припинити у разі передозування і вжити відповідних заходів, враховуючи те, що період напіввиведення становить 5,8 днів. У разі передозування у пацієнта можливий підвищений ризик виникнення судом.

**Побічні реакції.** Найчастішими побічними реакціями були астенія/втомиленість, припливи, головний біль і гіпертензія. Інші побічні реакції включали падіння, непатологічні переломи, когнітивні розлади та нейтропенію. Нижче наведені побічні реакції, розподілені за частотою: дуже часто ( $\geq 1/10$ ); часто (від  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечасто (від  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ); рідко (від  $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ); дуже рідко ( $< 1/10000$ ); невідомо (неможливо оцінити із наявних даних). Побічні реакції в кожній групі поділяють в порядку зменшення серйозності.

Побічні реакції, зареєстровані під час клінічних досліджень або під час післяреєстраційного спостереження	
Система організму відповідно до класифікації MEDDRA	Частота
Порушення з боку крові та лімфатичної системи	Нечасто: лейкопенія, нейтропенія Невідомо*: тромбоцитопенія
Розлади з боку імунної системи	Невідомо*: набряк язика, набряк губ, набряк глотки
Загальні розлади	Дуже часто: астенія/втомиленість
Психічні розлади	Часто: тривожність Нечасто: зорові галюцинації
Зміни з боку нервової системи	Дуже часто: головний біль Часто: порушення пам'яті, амнезія, порушення уваги, синдром неспойливого сніг Нечасто: когнітивні розлади, судороги
З боку серця	Невідомо*: синдром задньої зворотної енцефалопатії
Порушення з боку репродуктивної системи та грудних залоз	Часто: гінекомастія
Судинні розлади	Дуже часто: припливи, гіпертензія
Шлунково-кишкові розлади	Невідомо*: нудота, блювання, діарея
Зміни з боку шкіри та підшкірної клітковини	Часто: сухість шкіри, свербіж Невідомо*: висипання
Порушення з боку м'язово-скелетної та сполучної тканин	Часто: переломи** Невідомо*: міалгія, спазми м'язів, м'язова слабкість, біль у спині
Травми, отруєння й ускладнення, пов'язані із процедурами	Часто: падіння

\* Спонтанні випадки післяреєстраційного спостереження.

\*\* Включає всі переломи, за винятком патологічних.

**Термін придатності.** 3 роки.

**Умови зберігання.** Зберігати при температурі не вище 30 °C.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Місце знаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.** Хогемат 2, 7942 ДЖ Менпел, Нідерланди / Hogemaat 2, 7942 JG Meppel, the Netherlands.

Перед призначенням препарату Кстанді слід уважно ознайомитися з Інструкцією для медичного застосування (затверджена наказом Міністерства охорони здоров'я України від 18.12.2018 № 2362, зміни внесено наказом Міністерства охорони здоров'я України № 592 від 29.03.2021, доступна за посиланням [www.drzf.kiev.ua](http://www.drzf.kiev.ua); Реєстраційне посвідчення № UA/14503/01/01).

У разі виникнення побічних ефектів або наявності скарг на якість препарату просимо надіслати інформацію до представництва «Астеллас Фарма Юроп Б.В.» за адресою: 04050, м. Київ, вул. Пимоненка, 13, корпус 7-В, офіс 41, тел: (044) 490-68-25, факс: (044) 490-68-26.

ІНФОРМАЦІЯ В ЦЬОМУ МАТЕРІАЛІ ПРИЗНАЧЕНА ВИКЛЮЧНО ДЛЯ ФАХІВЦІВ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я З РОЗПОВСЮДЖЕННЯМ НА СПЕЦІАЛІЗОВАНИХ ЗАХОДАХ ТА У МЕДИЧНІЙ ПРЕСІ

» У пацієнтів з М+ КРРПЗ\*\* Кстанді в 1-й лінії дозволяє знизити ризик прогресування захворювання на 68% та ризик смерті на 23%<sup>2,3</sup>.

» У пацієнтів з М0 КРРПЗ\*\*\* Кстанді достовірно збільшує загальну виживаність і дозволяє знизити ризик метастазування та смерті на 71%<sup>4,5</sup>.

» Кстанді – перший та єдиний \*\*\*\* зареєстрований в Україні лікарський препарат, схвалений для лікування пацієнтів з КРРПЗ\*, незалежно від наявності метастазів<sup>1</sup>.

### Посилання:

1. Інструкція для медичного застосування лікарського препарату Кстанді (РП № UA/14503/01/01).
2. Повний текст інструкції за посиланням: <http://www.drzf.com.ua/>
3. Beer T.M. et al. Eur. Urol. 2014; 371: 424-33.
4. Beer T.M. et al. Eur. Urol. 2017 Feb; 71 (2): 151-154.
5. Sternberg C. et al. N. Engl. Med. 2020; 382: 2197-206.
6. Hussain M. et al. N. Engl. J. Med. 2018; 378 (26): 2465-74.

\* КРРПЗ – кастраційно-резистентний рак передміхурової залози.

\*\* М+ КРРПЗ – метастатичний кастраційно-резистентний рак передміхурової залози.

\*\*\* М0 КРРПЗ – неметастатичний кастраційно-резистентний рак передміхурової залози.

\*\*\*\* згідно з даними [www.drzf.com.ua](http://www.drzf.com.ua) станом на травень 2021.

**ТОВ «Астеллас Фарма»**  
Україна, м. Київ, вул. Миколи Пимоненка, 13,  
корпус 7В, офіс 7В/41; тел.: (044) 490-68-25, факс: (044) 490-68-26.



Є ПРОТИПОКАЗАННЯ. ПЕРЕД ПРИЗНАЧЕННЯМ ОЗНАЙОМТЕСЯ З ІНСТРУКЦІЄЮ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ

XTO\_2021\_0001\_ІІІ\_МІІ\_2021\_Збірна література\_1500