

Безопасность энзалутамида у больных прогрессирующим кастрационно-резистентным раком предстательной железы, получавших доцетакселсодержащую химиотерапию: многоцентровое открытое несравнительное исследование II фазы

Б.Я. Алексеев¹, В.Б. Матвеев², А. Чхотуа³, А.С. Маркова²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

³Национальный центр урологии им. А. Цулукидзе; Грузия, Тбилиси, ул. Цинандалы, 9

Контакты: Анна Сергеевна Маркова mark-an1@ya.ru

Введение. Энзалутамид – ингибитор андрогенных рецепторов, блокирующий различные этапы сигнального пути андрогенов, одобрен для лечения больных метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (КРРПЖ). В связи с тем, что регистрационное исследование III фазы (AFFIRM) не включало пациентов из России, проведено данное исследование II фазы (NCT02124668) для изучения безопасности энзалутамида у больных прогрессирующим КРРПЖ, получавших предшествующую химиотерапию на основе доцетаксела, из Восточной Европы, включая Россию.

Цель исследования – изучение безопасности энзалутамида у больных прогрессирующим КРРПЖ, получавших предшествующую химиотерапию на основе доцетаксела, из Восточной Европы, включая Россию.

Материалы и методы. Данное многоцентровое открытое несравнительное исследование II фазы проводилось в 2 центрах России и 2 центрах Грузии. Пациенты продолжали получать кастрационную терапию с использованием агониста или антагониста гонадотропин-рилизинг гормона или имели хирургическую кастрацию в анамнезе. Оценка производилась в 1-й день лечения, на 5-й, 13-й неделе и далее каждые 12 нед до момента выбывания из исследования. Для оценки безопасности энзалутамида определяли частоту развития нежелательных явлений (НЯ), серьезных НЯ, уровень артериального давления, частоту пульса, клинико-лабораторные параметры и выполняли электрокардиографию.

Результаты. В исследование были включены 30 пациентов, которые получали лечение энзалутамидом. Средний возраст составил 67,5 года (59–80 лет). Медиана длительности лечения – 271 сут (3–968 сут). К концу исследования у 23 (76,7 %) пациентов на фоне лечения развились 68 НЯ. Наиболее часто ($u \geq 10$ % пациентов) отмечались утомляемость ($n = 7$ (23,3 %)), слабость ($n = 6$ (20,0 %)), боли в костях, метастатические боли, повышение уровня простатического специфического антигена по сравнению с исходным ($n = 4$ (13,3 %) для каждого НЯ) и прогрессирование злокачественного новообразования ($n = 3$ (10,0 %)). Большинство НЯ были I или II степени тяжести (35 и 14 из 68 случаев соответственно). Наиболее распространенными НЯ III степени тяжести и выше были слабость ($n = 5$ (16,7 %)) и боль в костях ($n = 3$ (10,0 %)). НЯ, обусловленные приемом энзалутамида, имели место у 7 (23,3 %) больных и представлены утомляемостью в 3 случаях, слабостью в 2 и суправентрикулярными экстрасистолами, головокружением, головной болью, бессонницей, поллакиурией, алопецией в 1 случае каждое. У 6 (20,0 %) пациентов развились 13 серьезных НЯ. Наиболее частым ($n = 3$ (1 %)) из них было прогрессирование злокачественного новообразования, остальные представляли единичные случаи. От серьезных НЯ, возникших во время исследования, умерли 3 (10,0 %) больных: от прогрессирования рака предстательной железы – 2, от сердечно-легочной и печеночной недостаточности – 1. Ни один пациент не испытывал связанных с энзалутамидом НЯ \geq III степени тяжести, серьезных НЯ и НЯ, ставших причиной прекращения лечения. Существенных отклонений от нормы клинико-лабораторных параметров, клинически значимых изменений жизненно важных функций при физическом обследовании, данных электрокардиографии не выявлено. Не зафиксировано случаев развития судорог.

Заключение. В данном исследовании энзалутамид у пациентов из Восточной Европы, включая Россию, имел профиль безопасности, соответствующий предыдущим исследованиям, новых НЯ не выявлено.

Ключевые слова: кастрационно-резистентный рак предстательной железы, энзалутамид, доцетаксел, безопасность

Для цитирования: Алексеев Б.Я., Матвеев В.Б., Чхотуа А., Маркова А.С. Безопасность энзалутамида у больных прогрессирующим кастрационно-резистентным раком предстательной железы, получавших доцетакселсодержащую химиотерапию: многоцентровое открытое несравнительное исследование II фазы. Онкоурология 2018;14(1):117–25.

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

B. Ya. Alekseev¹, V.B. Matveev², A. Chkhotua³, A.S. Markova²

¹National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia; 3rd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

²N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

³A. Tsulukidze National Urology Center; 9 Tsinandali St., Tbilisi, Georgia

Background. Enzalutamide, an androgen receptor inhibitor that blocks multiple steps in the androgen receptor signaling pathway, is approved for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (CRPC). Since the phase III (AFFIRM) pivotal trial did not include Russia patients, this phase II study (NCT02124668) was performed to establish the safety of enzalutamide in patients with progressive CRPC previously treated with docetaxel-based chemotherapy in the Eastern European patients population, including the Russia.

Objective: to study safety of enzalutamide in patients with progressive CRPC previously treated with docetaxel-based chemotherapy from Eastern European, including the Russia.

Materials and methods. This phase II, multicenter, single-arm, open-label study was conducted at 2 sites in Russia and 2 sites in Georgia. Patients had on going androgen deprivation therapy with a gonadotropin-releasing hormone analogue (agonist or antagonist) or had a prior surgical or chieotomy. Patients completed visits on day 1, week 5, week 13 and subsequently every 12 weeks until they were discontinued from the study. The safety of enzalutamide was assessed through evaluations of adverse events (AEs), serious AEs, blood pressure, heart rate, electrocardiography and laboratory measurements.

Results. Thirty patients were enrolled and received enzalutamide treatment (mean age 67.5 years (59–80 years)). Median treatment duration was 271 days (3–968 days). By the end of the study, a total of 23 (76.7 %) patients experienced 68 treatment-emergent AEs (TEAEs). The most frequently reported TEAEs (reported in ≥10 % of patients) were fatigue (n = 7 (23.3 %)), asthenia (n = 6 (20.0 %)), bone pain, metastatic pain, prostatic specific antigen increase from baseline (n = 4 (13.3 %) each) and malignant neoplasm progression (n = 3 (10.0 %)). Most TEAEs were Grade 1 or Grade 2 in severity (35 and 14 events respectively, of a total of 68 AEs). The most frequently reported Grade 3 or higher TEAEs were asthenia (n = 5 (16.7 %)) and bone pain (n = 3 (10.0 %)). Enzalutamide-related TEAEs were experienced by 7 (23.3 %) patients and consisted of the following: fatigue in 3 patients; asthenia in 2 patients; and supraventricular extrasystoles, dizziness, headache, insomnia, pollakiuria and alopecia in 1 patient, each. Six (20.0 %) patients experienced 13 serious TEAEs. The most common serious TEAE was malignant neoplasm progression (n = 3 (1 %)) due to disease progression; all others were single events. Three (10.0 %) patients had died due to serious TEAEs that occurred during the study (2 of prostate cancer progression and 1 of cardiopulmonary and liver failure). No patients experienced an enzalutamide-related Grade 3 or higher TEAEs, an enzalutamide-related serious AEs or an enzalutamide-related TEAEs leading to permanent discontinuation. No notable changes from baseline in clinical laboratory parameters or clinically meaningful abnormalities in vital signs, physical examinations, or electrocardiography were found. No cases of seizures were reported.

Conclusion. In this study, enzalutamide in the Eastern European patient population, including the Russia, had a safety profile consistent with that reported in previous enzalutamide studies and no new safety signals were observed.

Key words: castration-resistant prostate cancer, enzalutamide, docetaxel, safety

For citation: Alekseev B.Ya., Matveev V.B., Chkhotua A., Markova A.S. 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. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2018;14(1):117–25.

Введение

На сегодняшний день вопросы лечения рака предстательной железы (РПЖ) не теряют своей актуальности не только из-за эпидемиологической значимости данной патологии, занимающей первые места в структуре онкологической заболеваемости и смертности мужчин разных стран мира, но и ввиду эволюционирования представлений о стратегии лечения РПЖ в целом и изменения устоявшихся стандартов. В частности, кардинальные перемены наблюдаются в стратегии лечения метастатического РПЖ от его кастрационно-чувствительной до кастрационно-резистентной стадии развития. В настоящей статье подробно говорится об энзалутамиде — одном из ключевых лекарственных препаратов, который одобрен для лечения кастрационно-резистентного

РПЖ (КРРПЖ) и недавно стал доступным на российском фармацевтическом рынке.

Энзалутамид можно отнести к антиандрогенам нового поколения, так как в отличие от бикалутамида и флутамида он действует даже при кастрационном уровне тестостерона. Механизм действия энзалутамида объясняет его клиническую эффективность у больных КРРПЖ. Как известно, при развитии кастрационной резистентности чувствительность опухоли предстательной железы к андрогенам сохраняется. Даже при низком уровне тестостерона в сыворотке крови наблюдается повышенная экспрессия андрогенных рецепторов на поверхности клеток предстательной железы [1, 2]. Энзалутамид ингибирует несколько этапов сигнального пути андрогенного рецептора, блокируя активацию андрогенных

рецепторов лигандом, миграцию активированных рецепторов в ядро и их связывание с ДНК. Мощное ингибирующее действие энзалутамида на андрогенные рецепторы приводит к снижению репликации и апоптозу опухолевых клеток. Именно состояние максимальной андрогенной блокады, достигаемое в сочетании с различными методами кастрации, позволяет обеспечить наиболее длительный контроль над заболеванием. Данная концепция известна уже давно и имеет подтверждение в последних исследованиях. Недавно доказана эффективность дополнения стандартной кастрационной терапии абиратерона ацетатом у больных кастрационно-чувствительным метастатическим РПЖ [3]. Эффективность энзалутамида также изучается в настоящее время у данной категории пациентов в рамках проспективного исследования III фазы ARCHES [4].

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 III фазы AFFIRM [5]. В группе энзалутамида получено достоверное увеличение общей выживаемости больных на 4,8 мес и снижение риска смерти от любой причины на 37 % по сравнению с группой плацебо ($p < 0,001$). Преимущество энзалутамида также зарегистрировано в отношении всех вторичных конечных точек исследования. Уже через год после завершения исследования AFFIRM энзалутамид стал использоваться не только у больных, получавших химиотерапию доцетакселом, но и у пациентов, которые доцетаксел не принимали, войдя в стандарты 1-й линии терапии мКРРПЖ. В 2013 г. опубликованы результаты клинического рандомизированного исследования III фазы PREVAIL, послужившие обоснованием нового показания к применению энзалутамида [6]. В нем были достигнуты обе первичные конечные точки протокола – общая выживаемость больных с 30 % снижением риска смерти от РПЖ по сравнению с плацебо (отношение рисков (ОР) 0,7; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,59–0,83) и выживаемость без радиологического прогрессирования с 81 % снижением риска прогрессирования или смерти от РПЖ по сравнению с плацебо (ОР 0,19; 95 % ДИ 0,15–0,23).

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 с 2012 г. Недавно завершено многоцентровое открытое несравнительное исследование II фазы NCT02124668, целью которого было подтверждение безопасности энзалутамида в популяции пациентов из Восточной Европы, включая Россию. С сентября

2014 г. клиническими базами проведения исследования стали 2 онкологических центра в России и 2 в Грузии. После представления положительных результатов исследования, позволивших подтвердить безопасность применения энзалутамида у российских и грузинских пациентов, препарат стал коммерчески доступен под торговым названием Кстанди.

Цель исследования – оценка безопасности применения энзалутамида (эффективность не оценивалась).

Материалы и методы

Энзалутамид применяли в стандартной дозе 160 мг/сут перорально вне зависимости от приема пищи на фоне продолжения кастрационной терапии. Все пациенты имели статус по шкале ECOG 0–2. В исследование не включали больных с наличием судорог в анамнезе или таких факторов риска их развития, как травмы головного мозга, инсульт в анамнезе, первичные или метастатические опухоли головного мозга и др. Обследование больных проводили на 5-й и 13-й неделе лечения и далее через каждые 12 нед до завершения исследования. Заключительный визит назначался через 30 сут после последнего дня приема энзалутамида или до начала другого противоопухолевого лечения в зависимости от того, что происходило первым. Безопасность энзалутамида оценивали по данным о нежелательных явлениях (НЯ) и серьезных НЯ, а также на основании динамики уровня артериального давления, частоты сердечных сокращений, результатов электрокардиографии (ЭКГ) и лабораторных анализов. Серьезным НЯ считалось в случае смерти пациента, развития угрожающего жизни и здоровью состояния, временной или постоянной нетрудоспособности, необходимости госпитализации или ее пролонгации и других клинически значимых событий. Тяжесть НЯ оценивали по рекомендациям Всемирной организации здравоохранения и терминологическим критериям распространенных НЯ, разработанным Национальным институтом рака США (NCI-CTCAE), v4.03. В случае сохраняющегося ответа на энзалутамид пациентам предлагалось продолжить его прием в рамках другого открытого исследования, спонсируемого компанией Astellas, – 9785-CL-0123.

Результаты

В данное открытое исследование были включены 30 пациентов с диагнозом КРРПЖ, прогрессирующего после химиотерапии на основе доцетаксела. Основные характеристики больных представлены в табл. 1. Средний возраст составил 67,5 года (59–80 лет). На момент включения в исследование у большинства ($n = 25$ (83,3 %)) пациентов статус по шкале ECOG был равен 1. Статус ECOG 0 зарегистрирован у 4 (13,3 %) больных, ECOG 2 – у 1 (3,3 %). Длительность заболевания РПЖ от момента установления диагноза варьировала

от 1 до 8 лет (в среднем 2,5 года). Средняя длительность кастрационно-резистентной стадии заболевания составила 1,5 года (0–5 лет). У всех пациентов имелись отдаленные метастазы. У 27 (90,0 %) из 30 больных выявлены метастазы в кости, у 3 (10,0 %) – в легкие, у 2 (6,7 %) – в печень, у 5 (16,7 %) – в нерегионарные лимфатические узлы. У большинства больных метастатический процесс носил множественный характер: по данным скинтиграфии костей скелета у 88,3 % больных определялось более 2 метастатических очагов. Среди сопутствующей патологии, не связанной с РПЖ, преобладали артериальная гипертензия ($n = 9$ (30 %)) и анемия ($n = 6$ (20 %)). Во время участия в исследовании сопутствующую лекарственную терапию получали 24 (80 %) пациента. Наиболее часто употребляемые препараты относились к группе ингибиторов агрегации тромбоцитов, за исключением гепарина ($n = 8$ (26,7 %)), группе салициловой кислоты и ее производных ($n = 8$ (26,7 %)) и группе селективных бета-блокаторов ($n = 7$ (23,3 %)).

Медиана длительности лечения энзалутамидом составила 271 сут. Редукция дозы препарата проводилась только у 1 пациента. Это был мужчина 77 лет, который на 153-й день лечения энзалутамидом стал предъявлять жалобы на головокружение. Через 1 нед после редукции дозы препарата до 80 мг/сут головокружение прекратилось. Доза энзалутамида была восстановлена до 160 мг/сут. Основной причиной для прекращения приема энзалутамида стало прогрессирование заболевания, возникшее у 25 (83,3 %) пациентов. Только 2 (6,7 %) пациента продолжили прием энзалутамида в исследовании 9785-CL-0123. Также 9 (30,0 %) больных прекратили прием энзалутамида из-за НЯ, ни одно из которых не считалось предположительно обусловленным препаратом по мнению исследователей. Другими причинами для прекращения использования энзалутамида стали нежелание 1 пациента продолжать участие в исследовании и решение исследователей об исключении 2 больных в связи с отклонениями от нормальных показателей по данным ЭКГ в одном случае и в лабораторных анализах в другом. Всего 5 (16,7 %) больных завершили исследование полностью. Выбыли из исследования по причине смерти 4 (13,3 %) пациента. Из них 3 (10,0 %) больных умерли от возникших во время лечения серьезных НЯ: 2 – от прогрессирования РПЖ, 1 – вследствие сердечно-легочной и печеночной недостаточности. Еще 1 пациент умер от прогрессирования злокачественного новообразования более чем через 30 сут после окончания приема энзалутамида. Ни один из летальных исходов не считался связанным с приемом энзалутамида.

Анализ НЯ, возникавших во время терапии энзалутамидом, показал благоприятный профиль безопасности препарата у больных исследуемой популяции,

что соответствует результатам предыдущих исследований [5–7]. Результаты анализа безопасности применения энзалутамида по данным проведенного исследования представлены в табл. 2. Всего было зарегистрировано 68 НЯ, возникших у 23 (76,7 %) из 30 пациентов, однако большинство из них относились к I–II степеням тяжести по классификации NCI-CTCAE (табл. 3). Наиболее частыми НЯ любой степени тяжести, встречавшимися у ≥ 10 % больных, были утомляемость ($n = 7$ (23,3 %)), слабость ($n = 6$ (20,0 %)) и боли в костях ($n = 4$ (13,3 %)). Среди НЯ $\geq III$ степени тяжести преобладали астения ($n = 5$ (16,7 %)) и боли в костях ($n = 3$ (10,0 %)). Наиболее вероятно с приемом энзалутамида были связаны только 12 НЯ, которые отмечались у 7 (23,3 %) больных. Обусловленные приемом энзалутамида НЯ включали утомляемость у 3 пациентов, слабость у 2, а также суправентрикулярную экстрасистолию, головокружение, головную боль, бессонницу, поллакиурию и алопецию у 1 больного каждое. НЯ $\geq III$ степени тяжести или серьезных НЯ, которые были бы потенциально связаны с терапией энзалутамидом, не наблюдалось.

Клинически значимых отклонений от референсных значений в общем и биохимическом анализе крови не отмечалось. Возникавшие изменения лабораторных показателей на фоне лечения, такие как анемия III степени у одного пациента и повышение уровней аспаратаминотрансферазы и щелочной фосфатазы I степени тяжести у другого, были расценены как не связанные с приемом энзалутамида. Оценивавшиеся в исследовании динамика артериального давления, массы тела и статуса ECOG, а также данные ЭКГ не показали значимых изменений на фоне терапии энзалутамидом.

Что касается специфичного именно для энзалутамида НЯ – судорог, то в настоящем исследовании судороги не наблюдались ни у одного из пациентов. В контролируемых клинических исследованиях энзалутамида судороги развивались у 0,5 % (у 10 из 2051) больных, но в эти протоколы не включались пациенты с наличием факторов риска развития судорог. Их возникновение, по всей видимости, обусловлено побочным воздействием активного метаболита препарата на рецепторы гамма-аминомасляной кислоты типа A, в частности у больных, имеющих к этому предрасположенность. По данным ретроспективного когортного исследования, проведенного С. Dharmani и соавт., распространенность судорог среди больных мКРРПЖ с факторами риска их развития, но не получавших энзалутамид, составляет 2,8 на 100 пациенто-лет [8]. Похожие результаты (2,6 на 100 пациенто-лет) получены в пострегистрационном исследовании безопасности энзалутамида UPWARD, оценивавшего частоту развития судорог у больных мКРРПЖ, имеющих хотя бы один фактор риска развития судорог [9]. Данные

Таблица 1. Характеристика участников исследования, получавших энзалутамид в дозе 160 мг/сут (n = 30)

Table 1. Characteristics of the study participants receiving enzalutamide 160 mg/day (n = 30)

Параметр Parameter	n	%
ECOG:		
0	4	13,3
1	25	83,3
2	1	3,3
Сумма баллов по шкале Глисона: Total Gleason score:		
5	1	3,3
6	2	6,7
7	9	30,0
8	8	26,7
9	8	26,7
10	0	0
нет данных no data	2	6,7
Стадия первичной опухоли Т на момент установления диагноза: T stage of the primary tumor at the time of diagnosis:		
Tx	4	13,3
T0	0	0
T1	0	0
T2	5	16,7
T3	15	50,0
T4	6	20,0
Состояние регионарных лимфатических узлов на момент установления диагноза. State of the regional lymph nodes at the time of diagnosis.		
Клиническая стадия cN: Clinical stage cN:		
Nx	9	30,0
N0	8	26,7
N1	11	36,7
нет данных no data	2	6,7
Патоморфологическая стадия pN: Pathomorphological stage pN:		
pN0	5	16,7
pN1	2	6,7
нет данных no data	23	76,7
Локализация отдаленных метастазов на момент скрининга: Localization of distant metastases at the time of screening:		
легкие lungs	3	10,0
печень liver	2	6,7
кости скелета skeletal bones	27	90,0
лимфатические узлы lymph nodes	5	16,7
Общее число очагов в костях по данным сцинтиграфии: Total number of lesions in bones based on scintigraphy data:		
1	1	3,3
2	1	3,3
3	3	10,0
5	1	3,3
10	1	3,3
>10	20	66,7

Таблица 2. Результаты анализа безопасности применения энзалутамида (160 мг/сут) по данным проведенного исследования (n = 30)

Table 2. Results of safety analysis for enzalutamide use (160 mg/day) based on the data of the conducted study (n = 30)

Категория нежелательных явлений Adverse event category	Число пациентов Number of patients		Количество нежелательных явлений Number of adverse events
	n	%	
Всего Total	23	76,7	68
≥III степени тяжести Severity grade ≥III	10	33,3	19
Связанные с приемом энзалутамида Associated with enzalutamide use	7	23,3	12
Связанные с приемом энзалутамида ≥III степени тяжести Associated with enzalutamide use severity grade ≥III	0	0	0
В результате которых наступила смерть Resulting in death	3	10,0	3
Серьезные Severe	6	20,0	13
Серьезные, связанные с приемом энзалутамида Severe associated with enzalutamide use	0	0	0
Приведшие к прекращению приема энзалутамида Leading to cancellation of enzalutamide use	9	30,0	18
Связанные с энзалутамидом, приведшие к прекращению его приема Associated with enzalutamide use leading to cancellation of enzalutamide use	0	0	0

Таблица 3. Распределение нежелательных явлений в зависимости от степени тяжести по классификации Национального института рака США (NCI-CTCAE) v4.03 (n = 30)

Table 3. Distribution of adverse events depending on severity grade per the USA National Cancer Institute classification (NCI-CTCAE) v. 4.03 (n = 30)

Степень тяжести нежелательных явлений Adverse event severity grade	Число пациентов Number of patients		Количество нежелательных явлений Number of adverse events
	n	%	
Всего Total	23	76,7	68
I	6	20,0	35
II	7	23,3	14
III	7	23,3	15
IV	0	0	0
V	3	10,0	3

исследования UPWARD демонстрируют, что энзалутамид не увеличивает частоту возникновения судорог у больных мКРПЖ, даже при наличии предрасполагающих факторов риска.

Таким образом, данное исследование II фазы было инициировано для того, чтобы на популяции восточноевропейских пациентов подтвердить результаты исследования AFFIRM, в котором оценивались эффективность и безопасность энзалутамида у больных с прогрессирующим КРПЖ после предшествующей терапии доцетакселом. В исследовании AFFIRM показана хорошая переносимость энзалутамида и выявлены такие ассоциированные с его приемом НЯ, как утомляемость, приливы, головная боль, артериальная гипертензия, судороги, нарушения памяти и сознания, зуд и сухость кожных покровов [5]. Результаты, полученные в текущем исследовании, соответствуют уже известному профилю безопасности энзалутамида [5, 7]. Ранее не описанные НЯ в настоящем исследовании не наблюдались. Исходя из вышесказанного, можно сделать вывод о том, что энзалутамид обладает благоприятным профилем безопасности в популяции пациентов из Восточной Европы, включая Россию.

Обсуждение

На сегодняшний день энзалутамид одобрен для применения при лечении мКРПЖ как до химиотерапии доцетакселом, так и после нее. В феврале 2018 г. также были представлены результаты

рандомизированного исследования III фазы PROSPER по оценке эффективности энзалутамида у больных КРРПЖ без отдаленных метастазов [10]. У 1401 пациента с M0 КРРПЖ энзалутамид достоверно увеличивал медиану выживаемости без развития отдаленных метастазов по сравнению с плацебо (36,6 мес против 14,7 мес; $p < 0,0001$), являвшуюся основной конечной точкой исследования, а также время до начала другой противоопухолевой терапии и время до увеличения уровня простатического специфического антигена (ПСА) ($p < 0,0001$). Лечение энзалутамидом было ассоциировано с 71 % снижением риска развития метастазов или смерти при M0 КРРПЖ. Расширение показаний к применению энзалутамида особенно актуально для данной категории больных, имевших очень ограниченные терапевтические возможности до недавнего времени.

Кроме того, не так давно новым стандартом лечения кастрационно-чувствительного РПЖ наряду с кастрационной терапией стала химиотерапия доцетакселом [11–13]. Выход доцетаксела за пределы кастрационной резистентности сузил круг выбора терапии при КРРПЖ. На сегодняшний день при развитии кастрационной резистентности у пациентов, получавших ранее доцетаксел, препаратами выбора являются кабазитаксел, абиратерона ацетат и энзалутамид. Энзалутамид и абиратерон относятся к антиандрогенам нового поколения, имеют отличный от химиотерапии механизм действия, пероральную форму применения, хорошую переносимость и свои специфические побочные реакции. Прямых сравнений энзалутамида и абиратерона не проводилось. P.S. Tan и соавт. провели не прямое сравнение результатов рандомизированных исследований III фазы, оценивавших энзалутамид или абиратерон у больных мКРРПЖ после химиотерапии доцетакселом [14]. Статистически достоверных различий в общей выживаемости больных не выявлено. Однако получены доказательства того, что энзалутамид может превосходить абиратерон по вторичным конечным точкам исследования: времени до ПСА-прогрессирования (ОР 0,40; 95 % ДИ 0,30–0,53; $p < 0,001$), выживаемости без радиологического прогрессирования (ОР 0,61; 95 % ДИ 0,50–0,74; $p < 0,001$) и частоте ответа по уровню ПСА (ОР 10,69; 95 % ДИ 3,92–29,20; $p < 0,001$). Статистически достоверных различий по частоте развития утомляемости, диареи или гепатотоксичности не выявлено, кроме более частых сердечно-сосудистых НЯ при терапии абиратероном. Характерными только для абиратерона также считаются проявления минералокортикоидной активности препарата, а для энзалутамида – риск развития судорог.

Похожие результаты представили А. Чорга и соавт., выполнившие не прямое сравнительное исследование эффективности энзалутамида и абиратерона как до химиотерапии доцетакселом, так и после нее на основании опубликованных данных рандомизированных исследований III фазы [15]. Авторами получены достоверные доказательства преимущества энзалутамида над абиратероном в отношении выживаемости без радиологического прогрессирования, времени до ПСА-прогрессирования и частоты ответа по уровню ПСА при применении как до химиотерапии доцетакселом, так и после нее. Частота НЯ \geq III степени тяжести была сопоставима между группами лечения и контроля во всех рассмотренных рандомизированных исследованиях.

Возможным объяснением определенного преимущества энзалутамида над абиратероном может быть то, что прием преднизолона был обязателен только в исследовании абиратерона (COU-AA-301), но не в исследовании энзалутамида (AFFIRM). В работе J. Richards и соавт. показано, что кортикостероиды могут активировать мутировавшие андрогенные рецепторы, способствуя прогрессированию РПЖ [16]. Учитывая это, H.I. Scher и соавт. провели апостериорный анализ исследования AFFIRM [5]. При этом выяснилось, что больные, получавшие преднизолон, имели меньшую общую продолжительность жизни и меньшую эффективность энзалутамида по сравнению с пациентами, которые не принимали преднизолон. Наибольшие различия получены по частоте прогрессирования по уровню ПСА и выживаемости без радиологического прогрессирования [17, 18].

Заключение

Таким образом, в целом ряде исследований энзалутамид доказал свою эффективность и безопасность у больных КРРПЖ с отдаленными метастазами и без них, получавших и не получавших предшествующую химиотерапию доцетакселом. По данным рассмотренного исследования II фазы (NCT02124668) энзалутамид продемонстрировал свою безопасность в популяции пациентов из Восточной Европы, включая Россию. Пока разрешенные показания к применению препарата энзалутамид ограничиваются периодом кастрационной резистентности с наличием отдаленных метастазов, но уже доказана его эффективность у больных M0 КРРПЖ и изучается возможность его применения у пациентов с метастатическим кастрационно-чувствительным РПЖ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Pienta K.J., Bradley D. Mechanisms underlying the development of androgen-independent prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2006;12(6):1665–71. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-0067. PMID: 16551847.
- Chen C.D., Welsbie D.S., Tran C. et al. Molecular determinants of resistance to antiandrogen therapy. *Nat Med* 2004;10(1):33–9. DOI: 10.1038/nm972. PMID: 14702632.
- Mottet N., De Santis M., Briers E. et al. Updated guidelines for metastatic hormone-sensitive prostate cancer: abiraterone acetate combined with castration is another standard. *Eur Urol* 2017;pii: S0302-2838(17)30839-4. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.09.029. PMID: 29103760.
- Stenzl A., Krivoschik A., Baron B. et al. Efficacy and safety of enzalutamide plus androgen deprivation therapy vs placebo plus androgen deprivation therapy in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer: the ongoing ARCHES trial. *Ann Oncol* 2016;27(Suppl 6). Available at: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw372.51>.
- Scher H.I., Fizazi K., Saad F. et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012;367(13):1187–97. DOI: 10.1056/NEJMoa1207506. PMID: 22894553.
- Beer T.M., Armstrong A.J., Rathkopf D.E. et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014;371(5):424–33. DOI: 10.1056/NEJMoa1405095. PMID: 24881730.
- Lam E.T., Szmulewitz R.Z., Appleman L.J. et al. Safety of continued administration of enzalutamide in patients with prostate cancer who showed benefit from prior exposure: a phase 2 open-label extension study. *J Clin Oncol* 2018;36(6 suppl):303.
- Dharmani C., Bonafede M., Krivoschik A. Risk factors for and incidence of seizures in metastatic castration-resistant prostate cancer: a real-world retrospective cohort study. *Clin Drug Investig* 2017;37(12):1183–90. DOI: 10.1007/s40261-017-0578-0. PMID: 29027610.
- Slovin S., Clark W., Carles J. et al. Seizure rates in enzalutamide-treated men with metastatic castration-resistant prostate cancer and risk of seizure: the UPWARD study. *JAMA Oncol* 2017. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.3361. PMID: 29222530.
- Hussain M., Fizazi K., Saad F. et al. PROSPER: a phase 3, randomized, double-blind, placebo controlled study of enzalutamide in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer. *Genitourinary Cancers Symposium of the American Society of Clinical Oncology (ASCO)*. San Francisco, CA, USA. 2018.
- Gravis G., Fizazi K., Joly F. et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomized, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(2):149–58. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70560-0. PMID: 23306100.
- Sweeney C.J., Chen Y.H., Carducci M. et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2015;373(8):737–46. DOI: 10.1056/NEJMoa1503747.
- James N.D., Sydes M.R., Clarke N.W. et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387(10024):1163–77. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01037-5. PMID: 26719232.
- Tan P.S., Haaland B., Montero A.J. et al. Hormonal therapeutics enzalutamide and abiraterone acetate in the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) post-docetaxel – an indirect comparison. *Clin Med Insights Oncol* 2014;8:29–36. DOI: 10.4137/CMO.S13671. PMID: 24678245.
- Chopra A., Georgieva M., Lopes G. et al. Abiraterone or enzalutamide in advanced castration-resistant prostate cancer: an indirect comparison. *Prostate* 2017;77(6):639–46. DOI: 10.1002/pros.23309. PMID: 28101887.
- Richards J., Lim A.C., Hay C.W. et al. Interactions of abiraterone, eplerenone, and prednisolone with wild-type and mutant androgen receptor: a rationale for increasing abiraterone exposure or combining with MDV3100. *Cancer Res* 2012;72(9):2176–82. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-3980. PMID: 22411952.
- Scher H.I., Fizazi K., Saad F. et al. Association of baseline corticosteroid with outcomes in a multivariate analysis of the phase 3 affirm study of enzalutamide (ENZA), an androgen receptor signaling inhibitor (ARSI). In: *European Society for Medical Oncology, 2012. Abstract 2887*. Vienna.
- Scher H.I., Fizazi K., Saad F. et al. Impact of on-study corticosteroid use on efficacy and safety in the phase III AFFIRM study of enzalutamide (ENZA), an androgen receptor inhibitor. In: *2013 Genitourinary Cancers Symposium*. [J Clin Oncol 2013;31(suppl 6):abstr 6.] Orlando, Florida.

Вклад авторов

Б.Я. Алексеев, В.Б. Матвеев, А. Чхотуа: получение данных для анализа, анализ полученных данных;
 А.С. Маркова: написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

B. Ya. Alekseev, V.B. Matveev, A. Chkhotua: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;
 A.S. Markova: article writing, reviewing of publications of the article's theme.

ORCID авторов

Б.Я. Алексеев: <https://orcid.org/0000-0002-3398-4128>
 В.Б. Матвеев: <https://orcid.org/0000-0001-7748-9527>
 А. Чхотуа: <https://orcid.org/0000-0002-2190-0847>
 А.С. Маркова: <https://orcid.org/0000-0002-3172-2909>

ORCID of authors

B. Ya. Alekseev: <https://orcid.org/0000-0002-3398-4128>
 V.B. Matveev: <https://orcid.org/0000-0001-7748-9527>

A. Chkhotua: <https://orcid.org/0000-0002-2190-0847>

A.S. Markova: <https://orcid.org/0000-0002-3172-2909>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование выполнено при поддержке компании Астеллас.

Financing. The study was performed with the support of the company Astellas.

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 12.02.2018. **Принята к публикации:** 20.03.2018.

Article received: 12.02.2018. **Accepted for publication:** 20.03.2018.