

## Xtandi™ 40 mg

### 1. ชื่อผลิตภัณฑ์

Xtandi 40 mg

เอกซ์แทนดิ 40 มิลลิกรัม

### 2. ปริมาณและคุณสมบัติของตัวยาสําคัญ

ยา 1 แคปซูลนิ่ม ประกอบด้วย enzalutamide 40 มิลลิกรัม

ตัวยาไม่สำคัญที่ทราบว่ามีฤทธิ์:

ยา 1 แคปซูลนิ่ม ประกอบด้วย sorbitol 57.8 มิลลิกรัม

รายการตัวยาไม่สำคัญทั้งหมด ดูหัวข้อ 6.1

### 3. ลักษณะและรูปแบบยาทางเภสัชกรรม

แคปซูลนิ่ม

แคปซูลนิ่มรูปรีปลายมน สีขาวถึงสีขาวออกสีเหลืองอ่อน ที่บัสแสง พิมพ์ตัวอักษร “ENZ” ด้วยหมึกสีดำบนแคปซูล

## 4. คุณสมบัติทางคลินิก

### 4.1 ข้อบ่งใช้ในการรักษา

Xtandi มีข้อบ่งใช้สำหรับ:

- การรักษามะเร็งต่อมลูกหมากระยะแพร่กระจายที่มีความไวต่อฮอร์โมนบำบัด (mHSPC) ในผู้ใหญ่เพศชาย (ดูหัวข้อ 5.1)
- การรักษามะเร็งต่อมลูกหมากระยะไม่แพร่กระจายที่มีความเสี่ยงสูงในผู้ใหญ่เพศชายที่ติดต่อกับการรักษาด้วยการต้านฮอร์โมน (ดูหัวข้อ 5.1)
- การรักษามะเร็งต่อมลูกหมากระยะแพร่กระจายในผู้ใหญ่เพศชายที่ติดต่อกับการรักษาด้วยการต้านฮอร์โมน ซึ่งไม่มีอาการหรือมีอาการเล็กน้อยภายหลังล้มเหลวจากการรักษาด้วยการลดฮอร์โมนแอนโดรเจนในผู้ที่ไม่มีข้อบ่งชี้ทางคลินิกในการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด (ดูหัวข้อ 5.1)
- การรักษามะเร็งต่อมลูกหมากระยะแพร่กระจายในผู้ใหญ่เพศชายที่ติดต่อกับการรักษาด้วยการต้านฮอร์โมนซึ่งมีโรคกระดูกในขณะที่ได้รับการรักษาหรือภายหลังการรักษาด้วยยา docetaxel

### 4.2 ขนาดยาและวิธีการใช้ยา

#### ขนาดยา

ขนาดยาแนะนำคือ enzalutamide 160 มิลลิกรัม (40 มิลลิกรัม แคปซูล จำนวน 4 แคปซูล) รับประทานวันละ 1 ครั้ง

การทำหมันด้วยวิธีการใช้ยาโดยการให้สารที่มีโครงสร้างคล้าย LHRH ควรดำเนินต่อไปในระหว่างที่ผู้ป่วยยังไม่ได้รับทำหมันด้วยการผ่าตัด

หากผู้ป่วยลืมนับรับประทานยา Xtandi ในเวลาเดิม ให้รับประทานยาใกล้เคียงเวลาเดิมมากที่สุด ในขนาดยาเท่าเดิม แต่หากผู้ป่วยลืมนับรับประทานยาทั้งวัน ให้เริ่มรับประทานยาในวันถัดไปในขนาดยาเท่าเดิมที่รับประทานต่อวัน

ถ้าผู้ป่วยเกิดพิษจากการใช้ยา  $\geq$  ระดับ 3 หรือเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่ไม่สามารถทนได้ ควรหยุดยา 1 สัปดาห์ หรือจนกว่าอาการดีขึ้นถึงระดับ  $\leq 2$  จึงรับประทานยาในขนาดเดิม หรือปรับขนาดยาลง (120 หรือ 80 มิลลิกรัม) โดยพิจารณาตามความเหมาะสม

*การใช้ร่วมกับยาที่มีฤทธิ์แรงในการยับยั้งเอนไซม์ CYP2C8*

ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยานี้ร่วมกับยาที่มีฤทธิ์แรงในการยับยั้ง (strong inhibitor) เอนไซม์ CYP2C8 หากผู้ป่วยจำเป็นต้องใช้ยาร่วมกัน ควรลดขนาดยา enzalutamide เป็น 80 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง เมื่อการใช้ยาร่วมกันสิ้นสุดลง ควรกลับไปใช้ยา enzalutamide ในขนาดยาเดิมก่อนเริ่มใช้ยาร่วมกัน (ดูหัวข้อ 4.5)

*ผู้สูงอายุ*

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยสูงอายุ (ดูหัวข้อ 5.1 และ 5.2)

*ตับทำงานบกพร่อง*

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่ตับทำงานบกพร่องเล็กน้อย ปานกลาง หรือรุนแรง (Child-Pugh Class A, B หรือ C ตามลำดับ) (ดูหัวข้อ 5.2)

## ไตทำงานบกพร่อง

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่ไตทำงานบกพร่องเล็กน้อยหรือปานกลาง (ดูหัวข้อ 5.2) ควรระวังการใช้ยานี้ในผู้ป่วยที่ไตทำงานบกพร่องรุนแรงหรือเป็นโรคไตระยะสุดท้าย (ดูหัวข้อ 4.4)

## ประชากรเด็ก

ไม่มีการใช้ enzalutamide ในประชากรเด็กในข้อบ่งใช้สำหรับการรักษามะเร็งต่อมลูกหมากในผู้ใหญ่เพศชายที่ติดต่อกับการรักษาด้วยการต้านฮอร์โมนและการรักษามะเร็งต่อมลูกหมากระยะแพร่กระจายที่มีความไวต่อฮอร์โมนบำบัด

## วิธีการใช้ยา

Xtandi เป็นยาสำหรับรับประทาน ควรกลืนยาทั้งแคปซูลพร้อมน้ำ และสามารถรับประทานยานี้ได้โดยไม่ต้องคำนึงถึงอาหาร ห้ามเคี้ยว ละลาย หรือเปิดแคปซูล ควรรับประทานยาเวลาใกล้เคียงกันทุกวัน

### **4.3 ข้อห้ามใช้**

ผู้ที่แพ้ตัวยาสำคัญหรือตัวยาไม่สำคัญที่แสดงในรายการในหัวข้อ 6.1 สตรีมีครรภ์หรือสตรีที่อาจจะมีครรภ์ (ดูหัวข้อ 4.6 และ 6.6)

### **4.4 คำเตือนและข้อควรระวังพิเศษในการใช้ยา**

#### ความเสี่ยงต่อการเกิดการชัก

การใช้ยา enzalutamide มีความสัมพันธ์กับการเกิดการชัก (ดูหัวข้อ 4.8) หยุดการใช้ยา Xtandi อย่างถาวรในผู้ป่วยที่เริ่มแสดงอาการชักระหว่างการรักษา

## กลุ่มอาการเยื่อหุ้มสมองส่วนหลังอักเสบที่กลับเป็นปกติได้

มีรายงานน้อยมากของการเกิดกลุ่มอาการเยื่อหุ้มสมองส่วนหลังอักเสบที่กลับเป็นปกติได้ (PRES) ในผู้ป่วยที่ใช้ยา Xtandi (ดูหัวข้อ 4.8) PRES เป็นความผิดปกติทางระบบประสาทที่พบได้น้อยและสามารถกลับเป็นปกติได้โดยมีอาการแสดงต่างๆ เกิดขึ้นอย่างรวดเร็ว ได้แก่ การชัก ปวดศีรษะ สับสน ตาบอดและอาการทางระบบประสาทและการมองเห็นอื่นๆ โดยอาจมีภาวะความดันโลหิตสูงร่วมด้วยหรือไม่ก็ได้ การวินิจฉัยกลุ่มอาการ PRES ทำโดยการยืนยันด้วยภาพถ่ายทางสมองซึ่งควรใช้วิธี magnetic resonance imaging (MRI) แนะนำให้หยุดใช้ยา Xtandi ในผู้ป่วยที่เริ่มแสดงกลุ่มอาการ PRES

## ภาวะภูมิไวเกิน

ปฏิกิริยาภูมิไวเกินแสดงออกได้หลายอาการไม่จำกัดเพียงอาการหน้าบวม ลึนบวม ริมฝีปากบวม คอหอยบวมและผื่นแดงซึ่งพบได้จากการใช้ยา enzalutamide (ดูหัวข้อ 4.8) แนะนำให้หยุดการใช้ยา enzalutamide และได้รับการดูแลทางการแพทย์ทันทีในผู้ป่วยที่มีอาการภาวะภูมิไวเกินใดก็ตาม

## การใช้ยานี้ร่วมกับยาอื่น

Enzalutamide เป็นสารกระตุ้นเอนไซม์ที่มีฤทธิ์แรง (potent enzyme inducer) จึงอาจลดประสิทธิภาพของยาหลายชนิดที่มีการใช้อย่างกว้างขวาง (ดูตัวอย่างที่หัวข้อ 4.5) ดังนั้นควรทบทวนยาที่ผู้ป่วยใช้ก่อนให้การรักษาด้วยยา enzalutamide โดยทั่วไปแล้ว ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยา enzalutamide ร่วมกับยาที่ไวต่อการถูกเมแทบอลิซึมด้วยเอนไซม์หรือตัวนำส่งยาหลายชนิด (ดูหัวข้อ 4.5) หากผลการรักษานั้นมีความสำคัญ

มากต่อผู้ป่วย และหากการปรับขนาดยาไม่สามารถกระทำได้อย่างง่ายดายด้วยวิธีการติดตามประสิทธิผลการรักษาหรือระดับความเข้มข้นของยาในพลาสมา

ควรหลีกเลี่ยงการให้ยานี้ร่วมกับยาวาร์ฟาริน และยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่มีสูตรโครงสร้างคล้ายคูมาริน การให้ Xtandi ร่วมกับยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่ถูกเมแทบอลิซึมโดยเอนไซม์ CYP2C9 (เช่น วาร์ฟาริน หรือ acenocoumarol) ต้องมีการติดตามค่า International Normalised Ratio (INR) (ดูหัวข้อ 4.5)

#### ไตทำงานบกพร่อง

ควรระมัดระวังการใช้ยานี้ในผู้ป่วยที่ไตทำงานบกพร่องรุนแรงเพราะยังไม่มีการศึกษาการใช้ยา enzalutamide ในผู้ป่วยกลุ่มนี้

#### โรคหัวใจและหลอดเลือดที่เพิ่งมีอาการไม่นาน

หลายการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 ซึ่งได้คัดผู้ป่วยที่มีภาวะต่อไปนี้จากการศึกษา ได้แก่ เพิ่งมีภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตาย (ในช่วง 6 เดือนที่ผ่านมา), เพิ่งมีอาการเจ็บหน้าอกแบบไม่คงที่ (ในช่วง 3 เดือนที่ผ่านมา), มีภาวะหัวใจล้มเหลวที่อยู่ใน New York Heart Association Class (NYHA) III หรือ IV ยกเว้นถ้ามี Left Ventricular Ejection Fraction (LVEF)  $\geq 45\%$ , มีภาวะหัวใจเต้นช้าหรือความดันโลหิตสูงแบบควบคุมไม่ได้ ประเด็นดังกล่าวข้างต้นควรนำมาพิจารณาหากมีการสั่งใช้ยา Xtandi ในผู้ป่วยเหล่านี้

#### การใช้ร่วมกับเคมีบำบัด

ยังไม่มีหลักฐานแสดงประสิทธิผลและความปลอดภัยของการใช้ยา Xtandi ร่วมกับเคมีบำบัดที่มีพิษต่อเซลล์ การใช้ยา enzalutamide ไม่มีผลที่เกี่ยวข้องทางคลินิกต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา docetaxel ที่ให้

ทางหลอดเลือดดำ (ดูหัวข้อ 4.5) อย่างไรก็ตามการเพิ่มขึ้นของการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำซึ่งเกิดจากยา docetaxel ไม่สามารถตัดออกไปได้

#### ตัวยาไม่สำคัญ

Xtandi ประกอบด้วย sorbitol (E420) ผู้ป่วยที่มีปัญหาทางพันธุกรรมเกี่ยวข้องกับความสามารถทนต่อฟรุคโทส (fructose intolerance) ไม่ควรใช้ยานี้

#### 4.5 อันตรกิริยากับยาอื่น ๆ หรืออันตรกิริยาอื่น ๆ

ยาที่อาจมีผลต่อระดับ enzalutamide ในเลือด

#### ยาที่ยับยั้ง CYP2C8

การศึกษาอันตรกิริยาระหว่างยา ในอาสาสมัครสุขภาพดี โดยการให้ enzalutamide ขนาด 160 มิลลิกรัม ครั้งเดียวโดยการรับประทานเพียงชนิดเดียว หรือให้หลังจากการให้ gemfibrozil (ยายับยั้งเอนไซม์

CYP2C8 ที่มีฤทธิ์แรง) โดยการรับประทานหลายครั้ง พบว่า gemfibrozil ทำให้พื้นที่ใต้กราฟ ( $AUC_{0-inf}$ ) ของ

enzalutamide บวกกับ N-desmethyl enzalutamide เพิ่มขึ้น 2.2 เท่า แต่มีผลเล็กน้อยต่อความเข้มข้น

สูงสุด ( $C_{max}$ ) หากเป็นไปได้ควรหลีกเลี่ยงการให้ enzalutamide ร่วมกับยายับยั้งเอนไซม์ CYP2C8 ที่มีฤทธิ์

แรง (เช่น gemfibrozil)

### ยาที่ยับยั้ง CYP3A4

การศึกษาอันตรกิริยาระหว่างยา ในอาสาสมัครสุขภาพดี โดยการให้ enzalutamide ขนาด 160 มิลลิกรัม ครั้งเดียวโดยการรับประทานเพียงชนิดเดียว หรือให้หลังจากการให้ itraconazole (ยาที่ยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 ที่มีฤทธิ์แรง) โดยการรับประทานหลายครั้ง พบว่า itraconazole ทำให้พื้นที่ใต้กราฟ ( $AUC_{0-inf}$ ) ของ enzalutamide บวกกับ N-desmethyl enzalutamide เพิ่มขึ้น 1.3 เท่า แต่ไม่มีผลต่อความเข้มข้นสูงสุด ( $C_{max}$ ) ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาเมื่อใช้ยา enzalutamide ร่วมกับยาที่ยับยั้ง CYP3A4

### ยาที่กระตุ้น CYP2C8 และ CYP3A4

การศึกษาอันตรกิริยาระหว่างยา ในอาสาสมัครสุขภาพดี โดยการให้ enzalutamide ขนาด 160 มิลลิกรัม ครั้งเดียวโดยการรับประทานเพียงชนิดเดียว หรือให้หลังจากการให้ rifampin (ยากระตุ้นเอนไซม์ CYP2C8 ที่มีฤทธิ์ปานกลาง และ CYP3A4 ที่มีฤทธิ์แรง) โดยการรับประทานหลายครั้ง พบว่า rifampin ทำให้พื้นที่ใต้กราฟ ( $AUC_{0-inf}$ ) ของ enzalutamide บวกกับ N-desmethyl enzalutamide ลดลง 37% แต่ไม่มีผลต่อความเข้มข้นสูงสุด ( $C_{max}$ ) ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาเมื่อใช้ยา enzalutamide ร่วมกับยาที่กระตุ้น CYP2C8 หรือ CYP3A4

ยา enzalutamide อาจมีผลต่อระดับยาในเลือดของยาอื่นๆ

### การกระตุ้นเอนไซม์

Enzalutamide เป็นยากระตุ้นเอนไซม์ที่มีฤทธิ์แรงและเพิ่มการสังเคราะห์เอนไซม์และตัวนำส่งยาหลายชนิด ดังนั้นจึงคาดว่าจะเกิดอันตรกิริยากับยาหลายตัวซึ่งเป็นข้อบ่งชี้ของเอนไซม์หรือตัวนำส่งยา การลดความเข้มข้นของยาในพลาสมาสามารถทำให้เกิดผลสำคัญและนำไปสู่การสูญเสียหรือลดลงของประสิทธิผลทางคลินิก มีความเสี่ยงของการเพิ่มขึ้นของสารเมแทบอไลต์ที่มีฤทธิ์ เอนไซม์ที่อาจถูกกระตุ้นได้แก่ CYP3A ใน

ตับและลำไส้, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 และ uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase (UGTs - glucuronide conjugating enzymes) โปรตีน P-gp ที่นำส่งยาอาจถูกกระตุ้นได้เช่นกันรวมทั้งตัวนำส่งยาอื่นด้วย เช่น multidrug resistance-associated protein 2 (MRP2), breast cancer resistance protein (BCRP) และ the organic anion transporting polypeptide 1B1 (OATP1B1)

การศึกษา *in vivo* แสดงให้เห็นว่า enzalutamide เป็นยากระตุ้นเอนไซม์ CYP3A4 ที่มีฤทธิ์แรง และเป็นยากระตุ้นเอนไซม์ CYP2C9 และ CYP2C19 ที่มีฤทธิ์ปานกลาง การให้ยา enzalutamide (160 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง) ร่วมกับยับยั้งที่ไวของเอนไซม์ CYP ครั้งเดียวโดยการรับประทานในผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมาก แสดงให้เห็นว่าพื้นที่ใต้กราฟของยา midazolam (ยับยั้งของ CYP3A4) ลดลง 86%, พื้นที่ใต้กราฟของ S-warfarin (ยับยั้งของ CYP2C9) ลดลง 56% และพื้นที่ใต้กราฟของ omeprazole (ยับยั้งของ CYP2C19) ลดลง 70% UGT1A1 ถูกกระตุ้นด้วยเช่นกัน การศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมาก ระยะแพร่กระจายที่ติดต่อการรักษาด้วยการต้านฮอร์โมน (metastatic CRPC) พบว่า Xtandi (160 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง) ไม่มีผลที่เกี่ยวข้องของทางคลินิกต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา docetaxel ที่ให้ทางหลอดเลือดดำ (75 มิลลิกรัม/เมตร<sup>2</sup> โดยการหยดยาทุก 3 สัปดาห์) พื้นที่ใต้กราฟของยา docetaxel ลดลง 12% [geometric mean ratio (GMR) = 0.882 (ช่วงความเชื่อมั่น 90%: 0.767, 1.02)] ในขณะที่ความเข้มข้นสูงสุด ( $C_{max}$ ) ลดลง 4% [GMR = 0.963 (ช่วงความเชื่อมั่น 90%: 0.834, 1.11)]

อันตรกิริยากับยาอื่นที่ถูกกำจัดออกจากร่างกายผ่านเมแทบอลิซึมหรือกระบวนการลำเลียงแบบใช้พลังงาน (active transport) คาดว่าจะเกิดขึ้นได้ หากผลการรักษาของยาเหล่านั้นมีความสำคัญมากต่อผู้ป่วย และการปรับขนาดยาไม่สามารถกระทำได้อย่างง่ายดายด้วยการติดตามประสิทธิภาพการรักษาหรือระดับความเข้มข้นของยาในพลาสมา ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาเหล่านั้นหรือใช้ด้วยความระมัดระวัง ความเสี่ยงต่อการบาดเจ็บ

ของตับภายหลังการใช้ยาพาราเซตามอลสงสัยว่าจะเพิ่มสูงขึ้นในผู้ป่วยที่มีการใช้ยาพร้อมกับยากะตุ่น  
เอนไซม์

กลุ่มยาที่อาจได้รับผลกระทบ ได้แก่

- ยาบรรเทาปวด (เช่น fentanyl, tramadol)
- ยาต้านจุลชีพ (เช่น clarithromycin, doxycycline)
- ยาต้านมะเร็ง (เช่น cabazitaxel)
- ยากันชัก (เช่น carbamazepine, clonazepam, phenytoin, primidone, valproic acid)
- ยารักษาโรคจิต (เช่น haloperidol)
- ยาต้านการแข็งตัวของเลือด (เช่น acenocoumarol, warfarin, clopidogrel)
- Betablockers (เช่น bisoprolol, propranolol)
- Calcium channel blockers (เช่น diltiazem, felodipine, nifedipine, verapamil)
- Cardiac glycosides (เช่น digoxin)
- Corticosteroids (เช่น dexamethasone, prednisolone)
- ยาต้านไวรัส HIV (เช่น indinavir, ritonavir)
- ยากล่อมประสาท (เช่น diazepam, midazolam, zolpidem)
- ยากดภูมิคุ้มกัน (เช่น tacrolimus)
- Proton pump inhibitors (เช่น omeprazole)
- ยากลุ่ม Statins ที่ถูกเมแทบอลิซึม โดย CYP3A4 (เช่น atorvastatin, simvastatin)
- ยารักษาไทรอยด์ (เช่น levothyroxine)

ความสามารถในการกระตุ้นของ enzalutamide จะยังไม่เกิดเต็มที่จนกว่าจะมีการใช้ยาไปแล้วประมาณ 1 เดือนนับตั้งแต่วันที่เริ่มการรักษา เมื่อถึงระดับความเข้มข้นของยาในพลาสมาคงที่ (steady-state) อย่างไรก็ตามฤทธิ์ในการกระตุ้นบางอย่างอาจแสดงให้เห็นก่อนหน้านี้อได้ ผู้ป่วยที่ใช้ยาที่เป็นยับยั้งของเอนไซม์ CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 หรือ UGT1A1 ควรได้รับการประเมินถึงความเป็นไปได้ที่จะสูญเสียผลทางเภสัชวิทยา (หรือผลอาจเพิ่มขึ้นได้ในกรณีที่สารเมแทบอลิต์ที่มีฤทธิ์เกิดขึ้น) ในระหว่างช่วงเดือนแรกของการรักษาด้วย enzalutamide และควรมีการพิจารณาปรับขนาดของยาตามความเหมาะสม เมื่อพิจารณาว่า enzalutamide นั้นมีค่าครึ่งชีวิตยาว (5.8 วัน, ดูหัวข้อ 5.2) ผลของยาต่อเอนไซม์อาจคงอยู่นานต่อไปอีก 1 เดือน หรือนานกว่าภายหลังการหยุดใช้ยา enzalutamide การปรับลดขนาดของยาที่ใช้ร่วมกันลงอย่างช้าๆ อาจมีความจำเป็นเมื่อหยุดการรักษาด้วย enzalutamide

#### ยับยั้งของเอนไซม์ CYP1A2 และ CYP2C8

Enzalutamide (160 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง) ไม่เป็นสาเหตุให้เกิดการเปลี่ยนแปลงที่เกี่ยวข้องทางคลินิกต่อพื้นที่ใต้กราฟ (AUC) หรือความเข้มข้นสูงสุด ( $C_{max}$ ) ของ caffeine (ยับยั้งของ CYP1A2) หรือ pioglitazone (ยับยั้งของ CYP2C8) พื้นที่ใต้กราฟ (AUC) ของ pioglitazone เพิ่มขึ้น 20% ในขณะที่ความเข้มข้นสูงสุด ( $C_{max}$ ) ลดลง 18% พื้นที่ใต้กราฟ (AUC) และความเข้มข้นสูงสุด ( $C_{max}$ ) ของ caffeine ลดลง 11% และ 4% ตามลำดับ ไม่มีระบุให้ต้องปรับขนาดยาเมื่อใช้ยับยั้งของเอนไซม์ CYP1A2 หรือ CYP2C8 ร่วมกับยา enzalutamide

#### ยับยั้งของ P-gp

จากการศึกษา *in vitro* ข้อมูลที่ได้ระบุว่า enzalutamide อาจเป็นตัวยับยั้ง P-gp ซึ่งเป็นตัวขับยาออก ผลของ enzalutamide ต่อยับยั้งของ P-gp ยังไม่ได้ถูกประเมินโดยวิธีการศึกษา *in vivo* อย่างไรก็ตาม

ภายใต้สภาวะการใช้ทางคลินิก enzalutamide อาจเป็นตัวกระตุ้นของ P-gp โดยผ่านการกระตุ้น nuclear pregnane receptor (PXR) ยาที่มีช่วงการรักษาที่แคบและเป็นข้อบ่งชี้ของ P-gp (เช่น colchicine, dabigatran etexilate, digoxin) ควรใช้ด้วยความระมัดระวังเมื่อให้ร่วมกับ enzalutamide และอาจต้องปรับขนาดยาเพื่อรักษาความเข้มข้นของยาในพลาสมาให้อยู่ในระดับที่เหมาะสม

#### ข้อบ่งชี้ของ BCRP, MRP2, OAT3 และ OCT1

จากการศึกษา *in vitro* การยับยั้ง BCRP และ MRP2 (ในลำไส้) ตลอดจน organic anion transporter 3 (OAT3) และ organic cation transporter 1 (OCT1) (ทั่วร่างกาย) ไม่สามารถตัดออกไปได้ เนื่องจากในทางทฤษฎีแล้วอาจมีความเป็นไปได้ที่การกระตุ้นตัวนำส่งยาเหล่านี้และยังไม่ทราบถึงผลสุทธิต่อการเกิดขึ้น

#### ผลของอาหารต่อระดับยา enzalutamide

อาหารไม่มีผลทางคลินิกอย่างมีนัยสำคัญต่อปริมาณระดับยา enzalutamide การศึกษาทางคลินิกทำการบริหารยา Xtandi โดยไม่คำนึงถึงอาหาร

#### 4.6 การเจริญพันธุ์ การตั้งครรภ์ การให้นมบุตร

### สตรีในภาวะที่อาจมีบุตรได้ (Women of childbearing potential)

ไม่มีข้อมูลในมนุษย์เกี่ยวกับการใช้ Xtandi ในสตรีมีครรภ์ และไม่แนะนำให้ยานี้ในสตรีที่อาจมีบุตรได้ ยานี้อาจเป็นอันตรายต่อทารกในครรภ์หรืออาจทำให้มีความเป็นไปได้ที่จะสูญเสียการมีครรภ์หากใช้ยาในสตรีมีครรภ์ (ดูหัวข้อ 4.3, 5.3, และ 6.6)

### การคุมกำเนิดในเพศชายและหญิง

ไม่มีข้อมูลว่ายา enzalutamide และสารเมแทบอลิต์ของยาพบในน้ำอสุจิหรือไม่ จึงต้องใช้ถุงยางอนามัยระหว่างการใช้ยา และในช่วง 3 เดือนภายหลังการรักษาด้วยยา enzalutamide หากผู้ป่วยมีเพศสัมพันธ์กับสตรีมีครรภ์ และหากผู้ป่วยมีเพศสัมพันธ์กับสตรีที่อาจมีบุตรได้ ต้องคุมกำเนิดโดยใช้ถุงยางอนามัยหรือคุมกำเนิดด้วยวิธีอื่นๆ ระหว่างการใช้ยาและในช่วง 3 เดือนภายหลังการรักษา การศึกษาในสัตว์ทดลองแสดงให้เห็นว่าพบความเป็นพิษต่อระบบสืบพันธุ์ (ดูหัวข้อ 5.3)

### การตั้งครรภ์

ห้ามใช้ยา enzalutamide ในสตรีมีครรภ์เพราะยาสามารถทำอันตรายต่อทารกในครรภ์และอาจทำให้มีความเป็นไปได้ที่จะสูญเสียการมีครรภ์ ยา enzalutamide ไม่มีข้อบ่งใช้ในสตรี ไม่มีข้อมูลในมนุษย์เกี่ยวกับการใช้ยา enzalutamide ในสตรีมีครรภ์ การศึกษาระบบสืบพันธุ์ในสัตว์ทดลองโดยการให้ยา enzalutamide โดยการรับประทานในหนู mice ที่กำลังตั้งท้องซึ่งอยู่ระหว่างการสร้างอวัยวะจะเกิดผลการพัฒนาผิดปกติที่ขนาดยาต่ำกว่าขนาดยาแนะนำสูงสุด ในมนุษย์ (ดูหัวข้อ 4.3, 5.3 และ 6.6)

### การให้นมบุตร

ไม่มีข้อบ่งชี้สำหรับการใช้ยา enzalutamide ในสตรี ไม่มีข้อมูลการพบยา enzalutamide ในน้ำนมของมนุษย์, ผลของยาต่อทารกที่กำลังได้รับน้ำนม, หรือผลของยาต่อการสร้างน้ำนม พบยา enzalutamide และ/หรือสารเมแทบอไลต์ในน้ำนมของหนูแรท (ดูหัวข้อ 5.3)

#### การเจริญพันธุ์

การศึกษาในสัตว์ทดลองแสดงให้เห็นว่ายา enzalutamide มีผลต่อระบบสืบพันธุ์ในหนูแรทและสุนัขเพศผู้ (ดูหัวข้อ 5.3)

### **4.7 ผลต่อความสามารถในการขับขี่และทำงานกับเครื่องจักร**

ไม่มีการศึกษาผลต่อความสามารถในการขับขี่และทำงานกับเครื่องจักร อย่างไรก็ตามมีเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (เช่น การชัก, ภาวะเสียความจำ, อ่อนเพลีย, ความจำบกพร่อง, ความผิดปกติด้านการรับรู้, และขาดสมาธิ) ที่สัมพันธ์กับยานี้ซึ่งอาจมีผลต่อความสามารถในการขับขี่หรือทำงานกับเครื่องจักรในผู้ป่วยบางราย (ดูหัวข้อ 4.4 และ 4.8)

### **4.8 อาการไม่พึงประสงค์**

#### ข้อมูลสรุปด้านความปลอดภัย

อาการไม่พึงประสงค์ส่วนใหญ่ที่พบได้บ่อย ได้แก่ ไม่มีแรง/อ่อนเพลีย, อาการร่อนวูบวาบ, ความดันโลหิตสูง, กระดูกแตก หัก และลึ้ม อาการไม่พึงประสงค์อื่นที่สำคัญ ได้แก่ ความผิดปกติด้านการรับรู้ และภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ

การชักเกิดขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา enzalutamide 0.5% เกิดขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาหลอก 0.1% และเกิดขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา bicalutamide 0.3%

มีรายงานการเกิดกลุ่มอาการเยื่อหุ้มสมองส่วนหลังอักเสบที่กลับเป็นปกติได้จำนวนน้อยรายในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา enzalutamide (ดูหัวข้อ 4.4)

### ตารางสรุปอาการไม่พึงประสงค์

จากการศึกษาทางคลินิกหลายการศึกษาสังเกตพบอาการไม่พึงประสงค์ดังตารางแสดงด้านล่างซึ่งแบ่งประเภทตามความถี่ ดังนี้: พบบ่อยมาก (very common  $\geq 1/10$ ); พบได้บ่อย (common  $\geq 1/100$  ถึง  $< 1/10$ ); พบไม่บ่อย (uncommon  $\geq 1/1,000$  ถึง  $< 1/100$ ); พบได้น้อย (rare  $\geq 1/10,000$  ถึง  $< 1/1,000$ ); พบน้อยมาก (very rare  $< 1/10,000$ ); ไม่ทราบ (ไม่สามารถประมาณความถี่การเกิดจากข้อมูลที่มี)

### ตารางที่ 1 อาการไม่พึงประสงค์จากหลายการศึกษาทางคลินิกแบบควบคุม และหลังการวางจำหน่าย

ระบบอวัยวะตาม MedDRA System	พบบ่อยมาก	พบได้บ่อย	พบไม่บ่อย	ไม่ทราบ*
ความผิดปกติของระบบเลือดและน้ำเหลือง			ภาวะเม็ดเลือดขาวน้อยเกิน ภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ	
ความผิดปกติของหัวใจ		โรคหัวใจขาดเลือด†		
ความผิดปกติทั่วไป	ไม่มีแรง, อ่อนเพลีย			
ความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน				หนาววม** ลิ้นบวม*** ริมฝีปากบวม**** คอหอยบวม
ความผิดปกติทางจิต		วิตกกังวล	เห็นภาพหลอน	

ความผิดปกติของระบบประสาท		ปวดศีรษะ ความจำบกพร่อง ภาวะเสียความจำ ขาดสมาธิ การรับรู้ผิดปกติ กลุ่มอาการขาอยู่ ไม่สุข	ความผิดปกติ ด้านการรับรู้ การชัก*	กลุ่มอาการเยื่อหุ้ม สมองส่วนหลัง อักเสบที่กลับเป็น ปกติได้
ความผิดปกติของระบบสืบพันธุ์และเต้านม		ภาวะเต้านมโตใน เพศชาย		
ความผิดปกติของหลอดเลือด	อาการรอนวูบวาบ ความดันโลหิตสูง			
ความผิดปกติของผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง		ผิวแห้ง อาการคัน		ผื่นแดง ปฏิกิริยาทาง ผิวหนังชนิดต่างๆ ที่รุนแรง <sup>§</sup>
ความผิดปกติของกล้ามเนื้อ กระดูก และเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน	กระดูกแตก หัก <sup>‡</sup>			
การบาดเจ็บ ภาวะพิษ และภาวะแทรกซ้อนจากวิธีดำเนินการ	ลม			
ความผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร				คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย

\* รายงานหลังการวางจำหน่าย

\*\* รวมเหตุการณ์หน้าบวม (face edema) และบวมที่หน้า (swelling face)

\*\*\* รวมเหตุการณ์บวมที่ลิ้น (swollen tongue) และลิ้นบวม (tongue edema)

\*\*\*\* รวมเหตุการณ์บวมที่ริมฝีปาก (lip swelling) และริมฝีปากบวม (lip edema)

‡ จากการประเมินด้วยวิธีการค้นหาแบบ narrow SMQs 'การชัก (Convulsions)' รวมการชัก (convulsion), การชักทั้งตัวแบบเกร็งและกระตุก (grand mal convulsion), การชักเฉพาะที่แบบขาดสติ (complex partial seizures), การชักเฉพาะที่

แบบมีสติ (partial seizures), และการชักต่อเนื่อง (status epilepticus) และยังรวมการชักที่นำไปสู่การเสียชีวิตซึ่งพบได้น้อย

† จากการประเมินด้วยวิธีการค้นหาแบบ narrow SMQs 'ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตาย (Myocardial Infarction)' และ 'โรคหัวใจขาดเลือดอื่น (Other Ischemic Heart Disease)' รวมอาการแน่นหน้าอกชนิด angina, โรคหลอดเลือดโคโรนารี, ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตาย, ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน, ภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน (acute coronary syndrome), อาการเจ็บหน้าอกแบบไม่คงที่ (angina unstable), กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด, และหลอดเลือดโคโรนารีตีบ (arteriosclerosis coronary artery) ซึ่งพบในผู้ป่วยอย่างน้อย 2 ราย จากการศึกษาระยะที่ 3 แบบสุ่ม ควบคุมด้วยยาหลอก

‡ รวม preferred terms ที่มีคำว่า กระตุกแตก หักทุกส่วน

§ จากการประเมินด้วยวิธีการค้นหาแบบ narrow SMQ 'อาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังที่รุนแรง' พบว่ามีรายงานการเกิดผื่นตุ่มหนองทั่วร่างกายเฉียบพลัน (acute generalized exanthematous pustulosis), ผื่นหนังอักเสบพุพอง (dermatitis bullous), ผื่นหนังอักเสบหลุดลอกเป็นแผ่นทั่วร่างกาย (dermatitis exfoliative generalized), ปฏิกริยาระหว่างยาที่ทำให้เกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิด Eosinophil สูงกว่าปกติและอาการที่เกิดทั่วร่างกาย (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms), ผื่นที่มีหลายรูปแบบโดยมีรอยแดง นูน หรือ ตุ่มน้ำ (erythema multiforme), ผื่นผื่นหนังหลุดลอกเป็นแผ่น (exfoliative rash), กลุ่มภาวะที่ปฏิกริยาของระบบภูมิคุ้มกันต้านทานของร่างกายมีผลต่อผิวหนัง และต่อเยื่อเมือกบุอวัยวะภายในต่างๆ [Stevens-Johnson syndrome (SJS)], การหลุดออกของเนื้อเยื่อหนังกำพร้าเนื่องจากเซลล์ตายจากสารพิษ [toxic epidermal necrolysis (TEN)], และผื่นที่ผิวหนังชนิด toxic skin eruption ในผู้ป่วยหลังการวางจำหน่าย

คำอธิบายอาการไม่พึงประสงค์

## การชัก

การศึกษาทางคลินิกแบบควบคุม ผู้ป่วย 22 ราย (0.5%) จากผู้ป่วยจำนวน 4168 รายที่ได้รับยา enzalutamide 160 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง พบการชัก ในขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกพบการชัก 3 ราย (0.1%) และผู้ป่วยที่ได้รับยา bicalutamide พบการชัก 1 ราย (0.3%) ข้อมูลพรีคลินิกและข้อมูลจากการศึกษา dose-escalation พบว่าขนาดยาเป็นตัวทำนายที่สำคัญต่อความเสี่ยงที่จะเกิดการชัก โดยการศึกษาทางคลินิกแบบควบคุมได้ทำการคัดผู้ป่วยที่เคยมีการชักหรือมีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดการชักออก

การศึกษา 9785-CL-0403 (UPWARD) แบบกลุ่มเดี่ยว (single-arm) เพื่อประเมินอุบัติการณ์ของการเกิดการชักในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดการชักที่มีมาก่อนป่วย (predisposing factor) (1.6% มีประวัติการชัก) พบการชักในผู้ป่วย 8 ราย (2.2%) จากผู้ป่วยที่ได้รับยา enzalutamide จำนวน 366 ราย ค่ามัธยฐานของเวลาในการรักษาคือ 9.3 เดือน

ยังไม่ทราบถึงกลไกที่ยา enzalutamide อาจลดระดับความทนต่อการชัก แต่อาจเกี่ยวข้องกับข้อมูลจากการศึกษา *in vitro* ที่แสดงให้เห็นว่ายา enzalutamide และสารเมแทบอลิต์ที่มีฤทธิ์ จับและยับยั้งการทำงานของช่องคลอไรด์ชนิด GABA-gated

## โรคหัวใจขาดเลือด

จากการศึกษาทางคลินิกแบบสุ่มควบคุมด้วยยาหลอก, ผู้ป่วยที่ได้รับยา enzalutamide บวกกับ ADT เกิดโรคหัวใจขาดเลือด 3.7% เปรียบเทียบกับ 1.5 % ในผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกบวกกับ ADT

## 4.9 การได้รับยาเกินขนาด

ไม่มียาแก้พิษสำหรับยา enzalutamide หากได้รับยาเกินขนาด ควรหยุดใช้ยา enzalutamide และให้การ  
รักษาแบบประคับประคองโดยพิจารณาตามค่าครึ่งชีวิตของยาที่เท่ากับ 5.8 วัน ผู้ป่วยอาจมีความเสี่ยงที่จะ  
เกิดการชักสูงขึ้นเมื่อมีการใช้ยาเกินขนาด

## 5. คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา

### 5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์

Pharmacotherapeutic group: hormone antagonists and related agents, anti-androgens, ATC

code: L02BB04

#### กลไกการออกฤทธิ์

เป็นที่ทราบกันว่ามะเร็งต่อมลูกหมากไวต่อแอนโดรเจนและตอบสนองต่อการยับยั้งการส่งสัญญาณของ  
ตัวรับแอนโดรเจน แม้ว่าระดับแอนโดรเจนในเลือดจะต่ำหรืออยู่ในระดับที่ไม่สามารถตรวจวัดได้ การส่ง  
สัญญาณของตัวรับแอนโดรเจนก็ยังสามารถดำเนินไปของโรค การกระตุ้นการเจริญของเซลล์ก่อนเนื้อ  
ผ่านตัวรับแอนโดรเจนต้องอาศัยการเข้าประจำที่ในนิวเคลียส (nuclear localization) และการจับกับ  
ดีเอ็นเอ ยา enzalutamide เป็นสารยับยั้งการส่งสัญญาณของตัวรับแอนโดรเจนที่มีฤทธิ์แรงซึ่งปิดกั้นวิถีการ  
ส่งสัญญาณของตัวรับแอนโดรเจนในหลายขั้นตอน โดยยาออกฤทธิ์ยับยั้งด้วยการแย่งจับกับแอนโดรเจนที่  
ตัวรับแอนโดรเจน ส่งผลยับยั้งการเคลื่อนย้ายเข้าสู่ นิวเคลียสของตัวรับที่ถูกกระตุ้นแล้ว และยับยั้งผลของ  
ตัวรับที่ถูกกระตุ้นแล้วกับดีเอ็นเอ แม้ว่าตัวรับแอนโดรเจนนั้นจะแสดงออกมามาก (overexpression) และ

เซลล์ มะเร็งต่อมลูกหมากนั้นจะติดต่อสารต้านแอนโดรเจน การใช้ยา enzalutamide จะลดการเจริญของเซลล์ มะเร็งต่อมลูกหมาก สามารถกระตุ้นให้เซลล์มะเร็งตาย และก้อนเนื้อลดขนาดลง การศึกษาทางพรีคลินิกพบว่ายา enzalutamide ไม่มีฤทธิ์เป็นตัวกระตุ้น (agonist) ที่ตัวรับแอนโดรเจน

### ผลทางเภสัชพลศาสตร์

การทดลองทางคลินิกระยะที่ 3 (AFFIRM) ในผู้ป่วยที่ล้มเหลวจากการรักษาวิธีเคมีบำบัดด้วยยา docetaxel พบว่า 54% ของผู้ป่วยที่รักษาด้วย enzalutamide เปรียบเทียบกับ 1.5% ของผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก มีระดับแอนติเจนชนิดพีเอสแอลลดลงจากระดับเริ่มต้นอย่างน้อย 50%

อีกหนึ่งการทดลองทางคลินิกระยะที่ 3 (PREVAIL) ในผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับยาเคมีบำบัด ผู้ป่วยที่ได้รับยา enzalutamide แสดงอัตราการตอบสนองของพีเอสแอลทั้งหมดสูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญ (หมายความว่า  $\geq 50\%$  ลดลงจากค่าเริ่มต้น) เท่ากับ 78.0% เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก 3.5% (ความแตกต่าง = 74.5%,  $p < 0.0001$ )

การทดลองทางคลินิกระยะที่ 2 (TERRAIN) ในผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับยาเคมีบำบัด ผู้ป่วยที่ได้รับยา enzalutamide แสดงอัตราการตอบสนองของพีเอสแอลทั้งหมดสูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญ (หมายความว่า  $\geq 50\%$  ลดลงจากค่าเริ่มต้น) เท่ากับ 82.1% เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยา bicalutamide 20.9% (ความแตกต่าง = 61.2%,  $p < 0.0001$ )

การทดลองทางคลินิก MDV3100-09 (STRIVE) ในผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากระยะไม่แพร่กระจายและระยะแพร่กระจายที่ติดต่อการรักษาด้วยการต้านฮอร์โมนที่ได้รับยา enzalutamide แสดงอัตราการตอบสนองของ

พีเอสเอทั้งหมดสูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญ (หมายความว่า  $\geq 50\%$  ลดลงจากค่าเริ่มต้น) เท่ากับ 81.3% เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยา bicalutamide 31.3% (ความแตกต่าง = 50.0%,  $p < 0.0001$ )

การทดลองทางคลินิก MDV3100-14 (PROSPER) ในผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากระยะไม่แพร่กระจายที่ดื้อต่อการรักษาด้วยการต้านฮอร์โมนที่ได้รับยา enzalutamide แสดงอัตราการตอบสนองของพีเอสเอทั้งหมดสูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญ (หมายความว่า  $\geq 50\%$  ลดลงจากค่าเริ่มต้น) เท่ากับ 76.3% เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก 2.4% (ความแตกต่าง = 73.9%,  $p < 0.0001$ )

### ประสิทธิผลและความปลอดภัยทางคลินิก

ประสิทธิผลของยา enzalutamide ได้รับการยืนยันจาก 3 การศึกษา [MDV3100-14 (PROSPER), CRPC2 (AFFIRM) และ MDV3100-03 (PREVAIL)] ซึ่งเป็นการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 แบบสุ่ม ควบคุมด้วยยาหลอก ทำในหลายศูนย์ ในผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากระยะแพร่กระจายที่มีการดำเนินไปของโรคและเกิดโรคดื้อจากการรักษาด้วยการลดฮอร์โมนแอนโดรเจน [สารที่มีโครงสร้างคล้าย LHRH หรือหลังจากได้รับการตัดอัณฑะทั้ง 2 ข้าง] การศึกษา PREVAIL รับสมัครผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากระยะแพร่กระจายที่ดื้อต่อการรักษาด้วยการต้านฮอร์โมนที่ไม่เคยได้รับยาเคมีบำบัด ในขณะที่การศึกษา AFFIRM รับสมัครผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากระยะแพร่กระจายที่ดื้อต่อการรักษาด้วยการต้านฮอร์โมนซึ่งเคยได้รับยา docetaxel มาก่อน และการศึกษา PROSPER รับสมัครผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากระยะไม่แพร่กระจายที่ดื้อต่อการรักษาด้วยการต้านฮอร์โมน นอกจากนี้ประสิทธิผลในผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากระยะแพร่กระจายที่มีความไวต่อฮอร์โมนบำบัด (mHSPC) ยังได้รับการยืนยันจาก 1 การศึกษา [9785-CL-0335 (ARCHES)] ซึ่งเป็นการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 แบบสุ่ม ควบคุมด้วยยาหลอก ทำในหลายศูนย์ ผู้ป่วยทั้งหมดยังคงได้รับสารที่มีโครงสร้างคล้าย LHRH หรือได้รับการตัดอัณฑะทั้ง 2 ข้าง

กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาที่ออกฤทธิ์ ได้รับยา Xtandi 160 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง โดยการรับประทาน ทั้งสี่การศึกษา (ARCHES, PROSPER, AFFIRM และ PREVAIL) ผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมได้รับยาหลอกและ สามารถใช้ยา prednisolone ร่วมด้วยได้ (ขนาดยาสูงสุดต่อวันที่อนุญาตให้ใช้คือ prednisolone 10 มิลลิกรัม หรือเทียบเท่า)

การเปลี่ยนแปลงความเข้มข้นของพีเอสเอ ในซีรัมเพียงอย่างเดียวไม่สามารถคาดการณ์ถึงประโยชน์ทาง คลินิกที่จะได้รับได้เสมอไป ดังนั้นทั้งสี่การศึกษาจึงแนะนำให้ผู้ป่วยยังคงได้รับยาที่ใช้ในการศึกษาจนกว่า จะเข้าเกณฑ์การหยุดยาตามที่ระบุไว้ด้านล่างของแต่ละการศึกษา

*การศึกษา 9785-CL-0335 (ARCHES) (ผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากระยะแพร่กระจายที่มีความไวต่อฮอร์โมน บำบัด*

การศึกษา ARCHES รับสมัครผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากระยะแพร่กระจายที่มีความไวต่อฮอร์โมนบำบัด จำนวน 1150 ราย ผู้ป่วยได้รับการสุ่มด้วยอัตราส่วน 1:1 ให้ได้รับประทานยา enzalutamide บวกกับ ADT หรือยาหลอกบวกกับ ADT (ADT หมายความว่าสารที่มีโครงสร้างคล้าย LHRH หรือการตัดอวัยวะทั้ง 2 ข้าง) ผู้ป่วยได้รับประทานยา enzalutamide 160 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง (จำนวน = 574 ราย) หรือยาหลอก (จำนวน = 576 ราย)

ลักษณะทางด้านประชากรศาสตร์และลักษณะของโรคเมื่อเริ่มต้นระหว่าง 2 กลุ่มการรักษามีความสมดุลง ค่ามัธยฐานของอายุที่ได้จากการสุ่มคือ 70 ปี ทั้งสองกลุ่มการรักษา ผู้ป่วยส่วนใหญ่จากประชากรทั้งหมด เชื้อชาติคอเคเซียน (80.5%); เอเชีย 13.5% และผิวดำ 1.4% เมื่อเริ่มต้นการศึกษาพบว่าค่า ECOG performance status score เท่ากับ 0 ในผู้ป่วย 78% และเท่ากับ 1 ในผู้ป่วย 22%

จุดยุติปฐมภูมิคือการรอดชีวิตโดยปราศจากการดำเนินไปในแง่รังสีวิทยา (rPFS) โดยใช้การประเมินดูจาก ส่วนกลางโดยอิสระ ซึ่งหมายความว่าจากเวลาที่ทำการสุ่มจนถึงมีการยืนยันครั้งแรกของการดำเนินไปของ โรคโดยการใช้น้ำยาที่บดบัง หรือมีการเสียชีวิต (จากสาเหตุใดก็ตามจากเวลาที่ทำการสุ่มจนถึงหลังหยุด การให้ยาไปแล้ว 24 สัปดาห์) แล้วแต่ว่าเหตุการณ์ใดเกิดขึ้นก่อน จุดยุติทุติยภูมิหลักคือเวลากว่าที่จะเกิดการ ลุกถามของโรคในแง่พีเอสเอ, เวลาเริ่มใช้ยารักษามะเร็งชนิดใหม่, อัตราพีเอสเอที่ไม่สามารถตรวจพบได้ (ลดลง <0.2 ไมโครกรัม/ลิตร), อัตราการตอบสนองต่อการรักษา (RECIST 1.1) โดยใช้การประเมินโดย อิสระ, และอัตราการรอดชีวิต ตารางที่ 2 ด้านล่าง

กลุ่มที่ได้รับยา enzalutamide แสดงให้เห็นการลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ 61% ของความเสี่ยงของ เหตุการณ์ rPFS เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก [HR = 0.39 (ช่วงความเชื่อมั่น 95%: 0.30, 0.50); p < 0.0001] ไม่มีค่ามัธยฐานของระยะเวลาที่จะเกิดเหตุการณ์ rPFS ในกลุ่มที่ได้รับยา enzalutamide เปรียบเทียบกับ 19.0 เดือน (ช่วงความเชื่อมั่น 95%: 16.6, 22.2) ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก

ตารางที่ 2: ผลสรุปประสิทธิผลในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา enzalutamide หรือยาหลอกจาก การศึกษา ARCHES (intent-to-treat analysis)

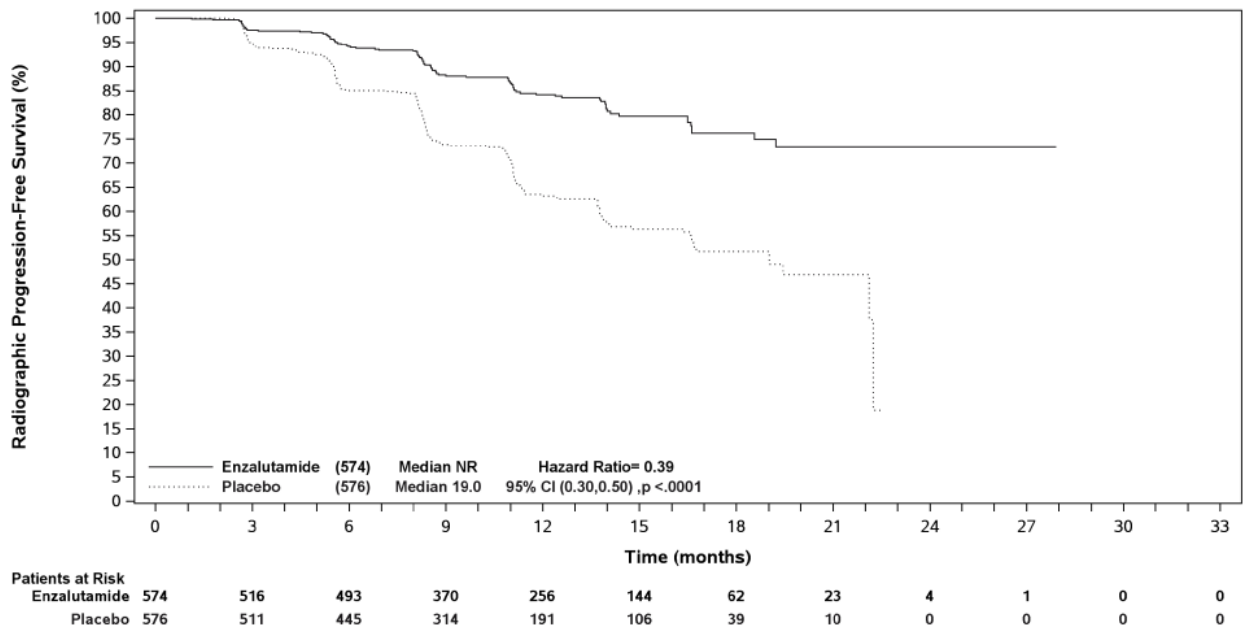
	Enzalutamide plus ADT (จำนวน = 574 ราย)	Placebo plus ADT (จำนวน = 576 ราย)
<b>จุดยุติปฐมภูมิ</b>		
<b>การรอดชีวิตโดยปราศจากการดำเนินไปในแง่รังสีวิทยา</b>		
จำนวนเหตุการณ์ (%)	91 (15.9)	201 (34.9)

ค่ามัธยฐาน, เดือน (ช่วงความเชื่อมั่น 95%) <sup>1</sup>	NR	19.0 (16.6, 22.2)
Hazard Ratio (ช่วงความเชื่อมั่น 95%) <sup>2</sup>	0.39 (0.30, 0.50)	
P-value <sup>2</sup>	p < 0.0001	
<b>จุดยุติทุติยภูมิหลัก</b>		
<b>เวลากว่าที่จะเกิดการลุกลามของโรคในแง่พีเอสเอ<sup>3</sup></b>		
จำนวนเหตุการณ์ (%)	45 (7.8)	189 (32.8)
ค่ามัธยฐาน, เดือน (ช่วงความเชื่อมั่น 95%)	NR	NR (16.6, NR)
Hazard Ratio (ช่วงความเชื่อมั่น 95%) <sup>2</sup>	0.19 (0.13, 0.26)	
P-value <sup>2</sup>	p < 0.0001	
<b>เวลาเริ่มใช้ยารักษามะเร็งชนิดใหม่</b>		
จำนวนเหตุการณ์ (%)	46 (8.0)	133 (23.1)
ค่ามัธยฐาน, เดือน (ช่วงความเชื่อมั่น 95%) <sup>2</sup>	30.2 (NR, NR) <sup>4</sup>	NR (21.1, NR)
Hazard Ratio (ช่วงความเชื่อมั่น 95%) <sup>2</sup>	0.28 (0.20, 0.40)	
P-value <sup>2</sup>	p < 0.0001	
<b>อัตราพีเอสเอที่ไม่สามารถตรวจพบได้</b>		
ผู้ป่วยที่ระดับพีเอสเอสามารถตรวจพบได้เมื่อเริ่มต้นการศึกษา	511	506
ผู้ป่วยที่ระดับพีเอสเอไม่สามารถตรวจพบได้เมื่อเริ่มต้นการศึกษา	63	70
ระดับพีเอสเอที่ไม่สามารถตรวจพบได้ระหว่างการศึกษา	348/511 (68.1)	89/506 (17.6)
ช่วงความเชื่อมั่น 95% ของอัตรา	(63.9, 72.1)	(14.4, 21.2)
ความแตกต่างของอัตรา (ช่วงความเชื่อมั่น 95%) <sup>2</sup>	50.5% (45.3, 55.7)	
P-value	p < 0.0001	
<b>อัตราการตอบสนองต่อการรักษา</b>		
ผู้ป่วยที่มีโรคเริ่มต้นที่สามารถวัดขนาดได้, จำนวน	177	182
จำนวนเหตุการณ์ (%)	147 (83.1)	116 (63.7)

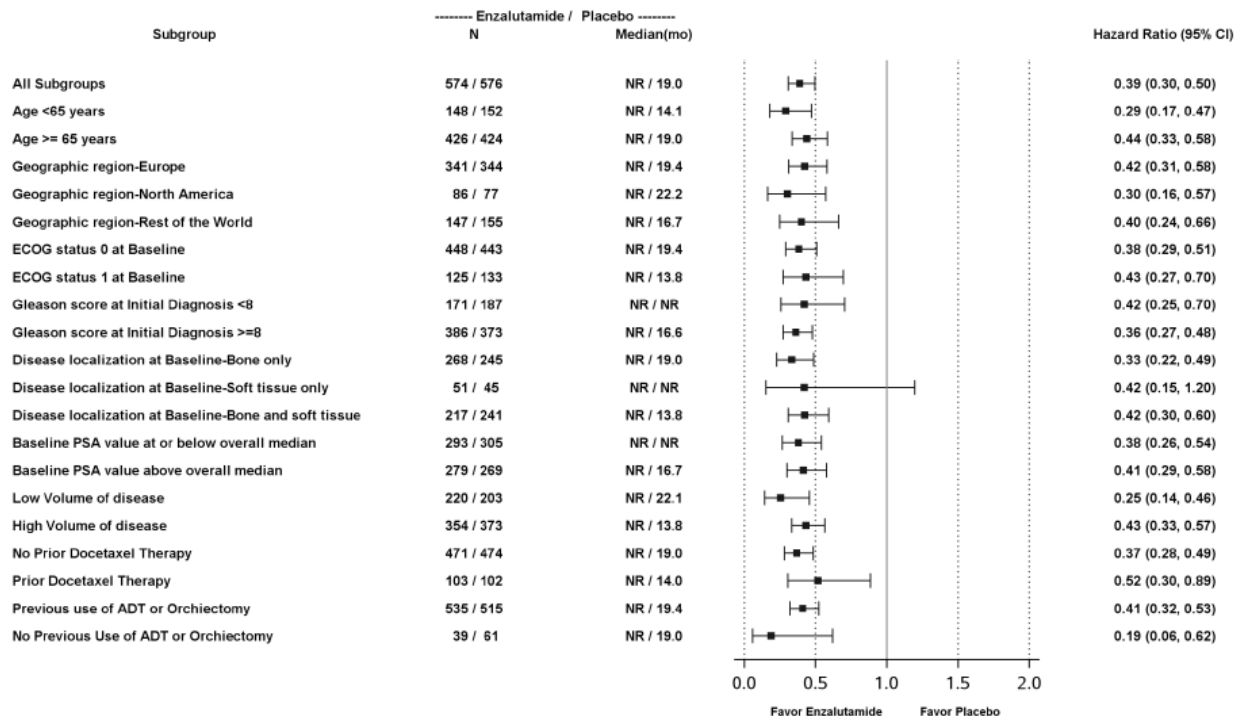
ช่วงความเชื่อมั่น 95% ของอัตรา	(76.7, 88.3)	(56.3, 70.7)
ความแตกต่างของอัตรา (ช่วงความเชื่อมั่น 95%) <sup>2</sup>	19.3% (10.4, 28.2)	
P-value	p < 0.0001	

NR = ไม่มีค่า

1. คำนวณโดยใช้วิธี Brookmeyer และ Crowley
2. แบ่งระดับตามปริมาณของโรค (volume of disease) (ต่ำ และ สูง) และเคยได้รับยา docetaxel มาก่อน (ใช่ หรือ ไม่)
3. การลุกลามของโรคในแง่ที่เอสเอหมายความว่าเพิ่มขึ้น  $\geq 25\%$  และการเพิ่มขึ้นสัมบูรณ์  $\geq 2$  ไมโครกรัม/ลิตร เหนือจุดต่ำสุด
4. ค่ามัธยฐานของเวลาโดยประมาณสำหรับกลุ่มที่ได้รับยา enzalutamide บวกกับ ADT เท่ากับ 30.2 เดือน ไม่มีความน่าเชื่อถือเนื่องจากเป็นค่าที่ได้จากเหตุการณ์ที่พบในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงที่ยังคงเหลืออยู่เท่านั้น ซึ่งมีค่าประมาณ 30 เดือน ทำให้เกิดการตกลงในแนวตั้งที่จุดสิ้นสุดกราฟ Kaplan-Meier



รูปที่ 1: กราฟการรอดชีวิตโดยปราศจากการดำเนินไปในแง่รังสีวิทยา Kaplan-Meier จากการศึกษา ARCHES (intent-to-treat analysis)



รูปที่ 2: Forest plot ของการรอดชีวิตโดยปราศจากการดำเนินไปในแง่รังสีวิทยาจำแนกตามกลุ่มย่อยที่ได้รับยาไว้ก่อนแล้วจากการศึกษา ARCHES (intent-to-treat analysis)

กลุ่มที่ได้รับยา enzalutamide แสดงให้เห็นการลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ 81.0% ของความเสี่ยงของการลุกลามของโรคในแง่พีเอสเอเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก [HR = 0.19 (ช่วงความเชื่อมั่น 95%: 0.13, 0.26); p< 0.0001] ไม่มีคามัธยฐานของระยะเวลาที่จะเกิดการลุกลามของโรคในแง่พีเอสเอ (ช่วงความเชื่อมั่น 95%) ในกลุ่มที่ได้รับยา enzalutamide หรือกลุ่มที่ได้รับยาหลอก

กลุ่มที่ได้รับยา enzalutamide แสดงให้เห็นการลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ 72% ของความเสี่ยงของการเริ่มใช้ยารักษามะเร็งชนิดใหม่ เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก [HR = 0.28 (ช่วงความเชื่อมั่น 95%: 0.20, 0.40); p<0.0001]

กลุ่มที่ได้รับยา enzalutamide เพิ่มอัตราพีเอสเอที่ลดลงถึงระดับที่ไม่สามารถตรวจพบได้ (<0.2 ไมโครกรัม/ลิตร) อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก อัตราพีเอสเอที่ไม่สามารถตรวจพบได้เท่ากับ

68.1% ในกลุ่มที่ได้รับยา enzalutamide และ 17.6% ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก โดยมีความแตกต่างของ อัตราอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [50.5% (ช่วงความเชื่อมั่น 95%: 45.3, 55.7);  $p < 0.0001$ ]

อัตราการตอบสนองต่อการรักษา (จำนวนร้อยละของผู้ป่วยที่มีโรคเริ่มต้นที่สามารถวัดขนาดได้ซึ่งมีการตอบสนองต่อการรักษาอย่างสมบูรณ์หรือบางส่วนต่อรอยโรคเกี่ยวกับเนื้อเยื่ออ่อน) เท่ากับ 83.1% ในกลุ่มที่ได้รับยา enzalutamide และเท่ากับ 63.7% ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก กลุ่มที่ได้รับยา enzalutamide แสดงให้เห็นการดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ 19.3% ของอัตราการตอบสนองต่อการรักษา เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก

การวิเคราะห์ระหว่างการทำวิจัยดังที่ได้ระบุไว้ก่อนแล้วครั้งแรกสำหรับอัตราการรอดชีวิตจะทำตอนวิเคราะห์ rPFS ซึ่งขณะนั้นพบว่าข้อมูลอัตราการรอดชีวิตยังไม่ครบกำหนดและไม่ได้แสดงความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในกลุ่มที่ได้รับยา enzalutamide เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก [HR = 0.81 (ช่วงความเชื่อมั่น 95%: 0.53, 1.25),  $p = 0.3361$ ] ไม่มีค่ามัธยฐานของอัตราการรอดชีวิตในทั้งสองกลุ่มการรักษา

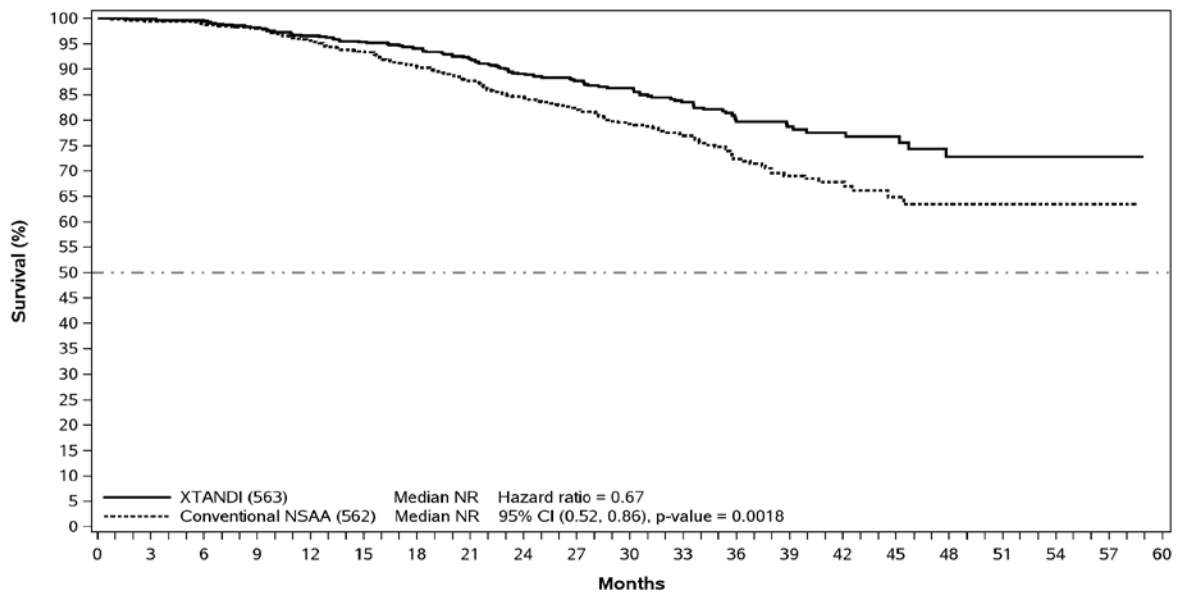
*การศึกษา ANZUP 1304 (ENZAMET) (ผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากระยะแพร่กระจายที่มีความไวต่อฮอร์โมนบำบัด)*

การศึกษา ENZAMET รับสมัครผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากระยะแพร่กระจายที่มีความไวต่อฮอร์โมนบำบัด จำนวน 1125 ราย ผู้ป่วยได้รับการสุ่มด้วยอัตราส่วน 1:1 ให้ได้รับประทานยา enzalutamide 160 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง (จำนวน = 563 ราย) หรือได้รับ nonsteroidal anti-androgen (NSAA, จำนวน = 562 ราย) ผู้ป่วยทั้งหมดได้รับสารที่มีโครงสร้างคล้าย LHRH หรือเคยได้รับก่อนได้รับการตัดอวัยวะทั้ง 2 ข้าง ผู้ป่วย

ถูกแบ่งระดับตามปริมาณของโรค (volume of disease) (ต่ำ และ สูง), ได้รับ antiresorptive therapy ร่วมด้วย (ไซ และ ไม), โรคประจำตัวอื่นๆ (ACE-27: 0 ถึง 1 และ 2 ถึง 3) และมีแผนการได้รับยา docetaxel ทั้งหมด 6 cycles ซึ่งผู้ป่วยสามารถได้รับยาก่อนทำการสู่ม 0-2 cycles ได้ (ไซ และ ไม) ผู้ป่วยต้องได้รับการยืนยันมะเร็งต่อมลูกหมากระยะแพร่กระจายโดยการทำ positive bone scan หรือพบการแพร่กระจายของรอยโรค (metastatic lesions) จากการทำ CT หรือ MRI scan ผู้ป่วยยังคงได้รับการรักษาจนกระทั่งมีหลักฐานแสดงการลุกลามทางคลินิกจากการทำ CT, MRI หรือ bone scan ทั่วร่างกาย

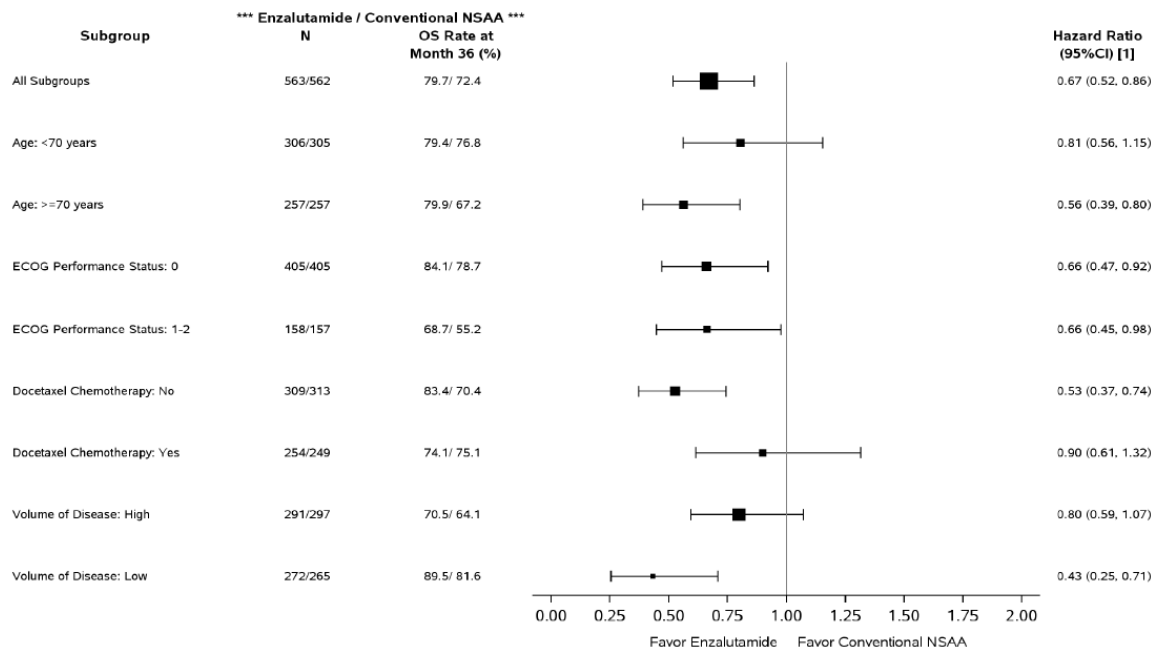
ลักษณะทางด้านประชากรศาสตร์และลักษณะของโรคเมื่อเริ่มต้นระหว่าง 2 กลุ่มการรักษามีความสมดุล ค่ามัธยฐานของอายุที่ได้จากการสู่มคือ 69 ปี ในกลุ่มที่ได้รับยา enzalutamide และ 68 ปี ในกลุ่มที่ได้รับ NSAA (รักษาด้วยยา bicalutamide, nilutamide, หรือ flutamide) ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีค่า ECOG performance status score เท่ากับ 0 (72%) และมีค่า Gleason score เท่ากับ  $\geq 8$  (58%) ผู้ป่วย 48% มีปริมาณของโรคต่ำ และผู้ป่วย 52% มีปริมาณของโรคสูง ปริมาณของโรคสูงหมายความว่ามีการแพร่กระจายไปยังอวัยวะภายใน หรือ, ไม่มีรอยโรคในอวัยวะภายในแต่มีรอยโรคในกระดูก 4 รอยหรือมากกว่า และอย่างน้อยมี 1 รอยโรคในโครงสร้างของกระดูกเหนือกระดูกสันหลัง (vertebral column) และกระดูกเชิงกราน (pelvic bone) ผู้ป่วย 10% ได้รับการรักษาด้วย antiresorptive therapy ร่วมด้วย; ผู้ป่วย 75% ไม่มีหรือมีโรคประจำตัวอื่นๆ เล็กน้อย (ACE-27 score เท่ากับ 0 ถึง 1) และผู้ป่วย 45% ได้รับยา docetaxel ทั้งหมด 6 cycles ซึ่งสามารถได้รับยาก่อนทำการสู่ม 0-2 cycles ได้

ขณะทำการวิเคราะห์ ค่ามัธยฐานของอัตราการรอดชีวิตจากการติดตามเท่ากับ 33.8 เดือน การวิเคราะห์ระหว่างการทำวิจัยแสดงให้เห็นว่าความเสี่ยงจากการเสียชีวิตลดลง 33% อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในกลุ่มที่ได้รับยา enzalutamide เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย conventional NSAA [HR เท่ากับ 0.67 (ช่วงความเชื่อมั่น 95%: 0.52, 0.86; p=0.0018)]



Patients at Risk		3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60
XTANDI	563	560	558	551	541	534	527	515	480	405	340	253	189	148	106	67	45	28	13	3	0
NSAA	562	555	551	546	531	518	501	486	452	381	311	233	174	126	86	48	32	20	10	2	0

รูปที่ 3: กราฟอัตราการรอดชีวิต Kaplan-Meier จากการศึกษา ENZAMET (intent-to-treat analysis)



รูปที่ 4: Forest plot ของอัตราการรอดชีวิตจากการศึกษา ENZAMET (intent-to-treat analysis)

การศึกษา MDV3100-14 (PROSPER) (ผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากระยะไม่แพร่กระจายที่ติดต่อการรักษาด้วยการต้านฮอร์โมน)

การศึกษา PROSPER รับสมัครผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากระยะไม่แพร่กระจายความเสี่ยงสูงที่ติดต่อการรักษาด้วยการต้านฮอร์โมนที่ไม่แสดงอาการจำนวน 1401 ราย ซึ่งยังคงรักษาด้วยการลดฮอร์โมนแอนโดรเจน (ADT; สารที่มีโครงสร้างคล้าย LHRH หรือเคยได้รับการตัดอัณฑะทั้ง 2 ข้าง) ผู้ป่วยต้องมีเวลาที่พีเอสเอเพิ่มขึ้นเป็นสองเท่า (PSA doubling time)  $\leq 10$  เดือน, พีเอสเอ  $\geq 2$  นาโนกรัม/มิลลิลิตร, และได้รับการยืนยันว่าเป็นโรคระยะไม่แพร่กระจายโดยใช้การประเมินดูจากส่วนกลางโดยอิสระแบบปกปิด (blinded independent central review) (BICR)

ผู้ป่วยที่มีประวัติหัวใจล้มเหลวเล็กน้อยถึงปานกลาง (NYHA Class I หรือ II), และผู้ป่วยที่กำลังได้รับยาที่มีฤทธิ์ลดระดับความทนต่อการชักสามารถเข้าร่วมการศึกษาได้ สำหรับผู้ป่วยที่มีประวัติการชักมาก่อนหรือมีแนวโน้มที่จะเกิดการชัก หรือเคยได้รับการรักษามะเร็งต่อมลูกหมาก (เช่น ยาเคมีบำบัด, ketoconazole, abiraterone acetate, aminoglutethimide และ/หรือ enzalutamide) ถูกคัดออกจากการศึกษา

ผู้ป่วยได้รับการสุ่มด้วยอัตราส่วน 2:1 ให้ได้รับประทานยา enzalutamide 160 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง (จำนวน = 933 ราย) หรือยาหลอก (จำนวน = 468 ราย) ผู้ป่วยถูกแบ่งระดับตามเวลาที่พีเอสเอเพิ่มขึ้นเป็นสองเท่า (PSADT) ( $< 6$  เดือน หรือ  $\geq 6$  เดือน) และการใช้ bone-targeting agents (ใช่ หรือ ไม่)

ลักษณะทางด้านประชากรศาสตร์และลักษณะของโรคเมื่อเริ่มต้นระหว่าง 2 กลุ่มการรักษามีความสมดุล ค่ามัธยฐานของอายุที่ได้จากการสุ่มคือ 74 ปี ในกลุ่มที่ได้รับยา enzalutamide และ 73 ปี ในกลุ่มที่ได้รับยา

หลอก ผู้ป่วยส่วนใหญ่เชื้อชาติคอเคเซียน (ประมาณ 71%); เอเชีย 16% และผิวดำ 2% ค่า ECOG performance status score เท่ากับ 0 ในผู้ป่วย 81% และเท่ากับ 1 ในผู้ป่วย 19%

จุดยุติปฐมภูมิคือการรอดชีวิตโดยปราศจากการแพร่กระจายของโรค (MFS) หมายความว่าเวลาที่ทำการสุ่มถึงการดำเนินไปในแง่รังสีวิทยา หรือการเสียชีวิตภายใน 112 วันหลังจากหยุดการรักษาโดยไม่มีหลักฐานของการดำเนินไปในแง่รังสีวิทยาแล้วแต่ว่าเหตุการณ์ใดเกิดขึ้นก่อน จุดยุติทุติยภูมิหลักได้แก่เวลากว่าจะเกิดการลุกลามของโรคในแง่พีเอสเอ, เวลาเริ่มใช้ยารักษามะเร็งชนิดใหม่ (TTA), อัตราการรอดชีวิต (OS) จุดยุติทุติยภูมิอื่นได้แก่เวลาเริ่มใช้ยาเคมีบำบัดที่มีพิษต่อเซลล์และการรอดชีวิตโดยปราศจากการใช้ยาเคมีบำบัด ดูผลการศึกษาด้านล่าง (ตาราง 3)

กลุ่มที่ได้รับยา enzalutamide แสดงให้เห็นการลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ 71% ของความเสี่ยงการดำเนินไปในแง่รังสีวิทยาหรือการเสียชีวิตเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก [HR = 0.29 (ช่วงความเชื่อมั่น 95%: 0.24, 0.35),  $p < 0.0001$ ] ค่ามัธยฐาน MFS คือ 36.6 เดือน (ช่วงความเชื่อมั่น 95%: 33.1, ไม่มีค่า) ในกลุ่มที่ได้รับยา enzalutamide เปรียบเทียบกับ 14.7 เดือน (ช่วงความเชื่อมั่น 95%: 14.2, 15.0) ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก พบความสอดคล้องของ MFS ในผู้ป่วยทุกกลุ่มย่อยที่ได้ระบุไว้ก่อนแล้วได้แก่เวลาที่พีเอสเอเพิ่มขึ้นเป็นสองเท่า (PSADT) ( $< 6$  เดือน หรือ  $\geq 6$  เดือน), ประชากรศาสตร์ทางภูมิภาค (อเมริกาเหนือ, ยุโรป, ภูมิภาคอื่น), อายุ ( $< 75$  หรือ  $\geq 75$ ), การใช้ bone-targeting agents มาก่อน (ใช่ หรือ ไม่)

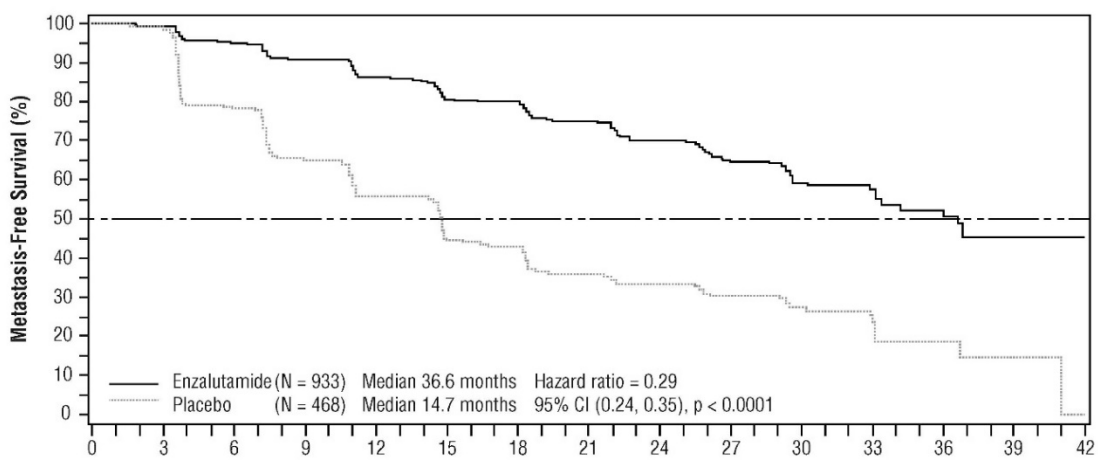
ตารางที่ 3: ผลสรุปประสิทธิผลจากการศึกษา PROSPER (intent-to-treat analysis)

	Enzalutamide (จำนวน = 933 ราย)	Placebo (จำนวน = 468 ราย)
<b>จุดยุติปฐมภูมิ</b>		
<b>การรอดชีวิตโดยปราศจากการแพร่กระจายของโรค</b>		
จำนวนเหตุการณ์ (%)	219 (23.5)	228 (48.7)
ค่ามัธยฐาน, เดือน (ช่วงความเชื่อมั่น 95%) <sup>1</sup>	36.6 (33.1, NR)	14.7 (14.2, 15.0)
Hazard Ratio (ช่วงความเชื่อมั่น 95%) <sup>2</sup>	0.29 (0.24, 0.35)	
P-value <sup>3</sup>	p < 0.0001	
<b>จุดยุติทุติยภูมิหลัก</b>		
<b>อัตราการรอดชีวิต<sup>4</sup></b>		
จำนวนเหตุการณ์ (%)	288 (30.9)	178 (38.0)
ค่ามัธยฐาน, เดือน (ช่วงความเชื่อมั่น 95%) <sup>1</sup>	67.0 (64.0, NR)	56.3 (54.4, 63.0)
Hazard Ratio (ช่วงความเชื่อมั่น 95%) <sup>2</sup>	0.734 (0.608, 0.885)	
P-value <sup>3</sup>	p = 0.0011	
<b>เวลากว่าที่จะเกิดการลุกลามของโรคในแง่พีเอสเอ</b>		
จำนวนเหตุการณ์ (%)	208 (22.3)	324 (69.2)
ค่ามัธยฐาน, เดือน (ช่วงความเชื่อมั่น 95%) <sup>1</sup>	37.2 (33.1, NR)	3.9 (3.8, 4.0)
Hazard Ratio (ช่วงความเชื่อมั่น 95%) <sup>2</sup>	0.07 (0.05, 0.08)	
P-value <sup>3</sup>	p < 0.0001	
<b>เวลาเริ่มให้ยารักษามะเร็งชนิดใหม่</b>		
จำนวนเหตุการณ์ (%)	142 (15.2)	226 (48.3)
ค่ามัธยฐาน, เดือน (ช่วงความเชื่อมั่น 95%) <sup>1</sup>	39.6 (37.7, NR)	17.7 (16.2, 19.7)
Hazard Ratio (ช่วงความเชื่อมั่น 95%) <sup>2</sup>	0.21 (0.17, 0.26)	
P-value <sup>3</sup>	p < 0.0001	

NR = ไม่มีค่า

1. คำนวณโดยใช้ Kaplan-Meier estimates

- HR คำนวณโดยใช้ Cox regression model (การรักษาคือตัวแปรร่วมเท่านั้น) แบ่งระดับตามเวลาที่พีเอสเอเพิ่มขึ้นเป็นสองเท่า และการใช้ bone-targeting agent มาก่อนหรือการใช้ร่วมกัน ค่า hazard ratio <1 เมื่อเทียบกับยาหลอกหมายความว่า การใช้ยา enzalutamide มีประโยชน์
- P-value คำนวณโดยใช้ log-rank test แบ่งระดับตามเวลาที่พีเอสเอเพิ่มขึ้นเป็นสองเท่า (< 6 เดือน, ≥ 6 เดือน) และการใช้ bone targeting agent มาก่อนหรือการใช้ร่วมกัน (ใช่, ไม่)
- อ้างอิงจากการวิเคราะห์ข้อมูลระหว่างการทำการวิจัยดังที่ได้ระบุไว้ก่อนแล้ว ตัดรอบวันที่ 15 ต.ค. 2562

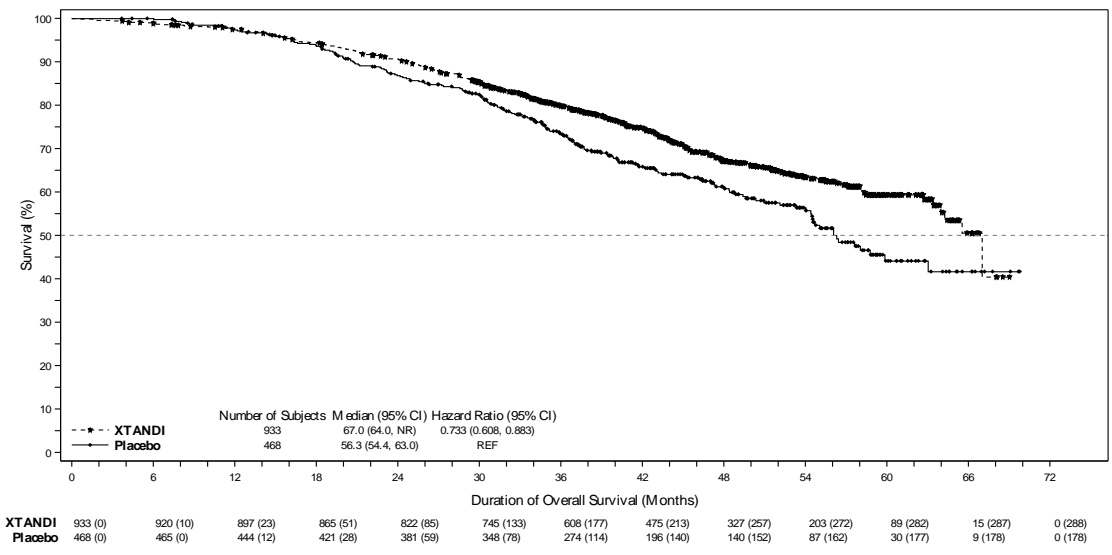


Patients at risk	Months														
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42
Enzalutamide	933	865	759	637	528	431	418	328	237	159	87	77	31	4	0
Placebo	468	420	296	212	157	105	98	64	49	31	16	11	5	1	0

รูปที่ 5: กราฟการรอดชีวิตโดยปราศจากการแพร่กระจายของโรค Kaplan-Meier จากการศึกษ

#### PROSPER (intent-to-treat analysis)

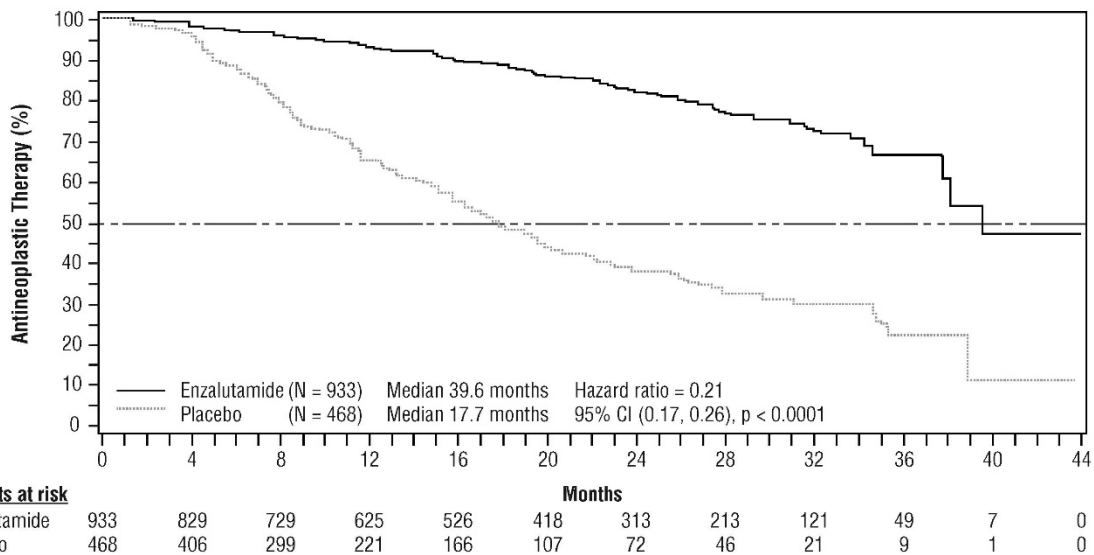
การวิเคราะห์หัตถการรอดชีวิตครั้งสุดท้ายได้ทำเมื่อมีตัวอย่างเสียชีวิต 466 ราย อัตราการรอดชีวิตดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติแสดงให้เห็นในผู้ป่วยที่ได้รับการสุ่มตัวอย่างให้ได้รับยา enzalutamide เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับการสุ่มตัวอย่างให้ได้รับยาหลอก โดยความเสี่ยงจากการเสียชีวิตลดลง 26.6% [hazard ratio (HR) = 0.734, (ช่วงความเชื่อมั่น 95%: 0.608; 0.885)] p = 0.0011] ค่ามัธยฐานของเวลาติดตามผลอยู่ที่ 48.6 และ 47.2 เดือนสำหรับกลุ่มที่ได้รับยา enzalutamide และกลุ่มที่ได้รับยาหลอกตามลำดับ ร้อยละสามสิบสามของผู้ป่วยที่ได้รับยา enzalutamide และ 65% ของผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกได้รับการรักษา มะเร็งอย่างน้อยหนึ่งครั้งในภายหลังซึ่งอาจทำให้อัตราการรอดชีวิตนานขึ้น



รูปที่ 6: กราฟอัตราการรอดชีวิต Kaplan-Meier จากการศึกษา PROSPER (intent-to-treat analysis)

กลุ่มที่ได้รับยา enzalutamide แสดงให้เห็นการลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ 93% ของความเสี่ยงการลุกลามของโรคในแง่พีเอสเอเมื่อเทียบกับยาหลอก [HR = 0.07 (ช่วงความเชื่อมั่น 95%: 0.05, 0.08),  $p < 0.0001$ ] ค่ามัธยฐานของระยะเวลาที่จะเกิดการลุกลามของโรคในแง่พีเอสเอคือ 37.2 เดือน (ช่วงความเชื่อมั่น 95%: 33.1, ไม่มีค่า) ในกลุ่มที่ได้รับยา enzalutamide และเท่ากับ 3.9 เดือน (ช่วงความเชื่อมั่น 95%: 3.8, 4.0) ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก

กลุ่มที่ได้รับยา enzalutamide แสดงให้เห็นเวลาเริ่มใช้ยารักษามะเร็งชนิดใหม่ยาวนานขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับยาหลอก [HR = 0.21 (ช่วงความเชื่อมั่น 95%: 0.17, 0.26),  $p < 0.0001$ ] ค่ามัธยฐานของเวลาเริ่มใช้ยารักษามะเร็งชนิดใหม่คือ 39.6 เดือน (ช่วงความเชื่อมั่น 95%: 37.7, ไม่มีค่า) ในกลุ่มที่ได้รับยา enzalutamide และเท่ากับ 17.7 เดือน (ช่วงความเชื่อมั่น 95%: 16.2, 19.7) ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก

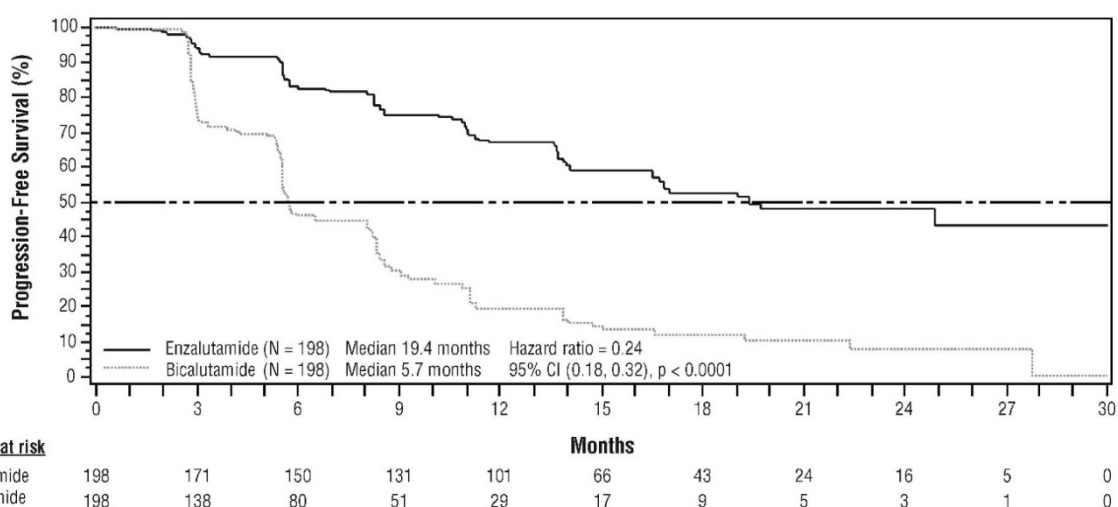


รูปที่ 7: กราฟเวลาเริ่มใช้ยารักษามะเร็งชนิดใหม่ Kaplan-Meier จากการศึกษา PROSPER (intent-to-treat analysis)

การศึกษา MDV3100-09 (STRIVE) (ผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากระยะไม่แพร่กระจาย/ระยะแพร่กระจายที่ต่อเนื่องการรักษาด้วยการต้านฮอร์โมนที่ไม่เคยได้รับยาเคมีบำบัด)

การศึกษา STRIVE รับสมัครผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากระยะไม่แพร่กระจายหรือระยะแพร่กระจายที่ต่อเนื่องการรักษาด้วยการต้านฮอร์โมนซึ่งมีการดำเนินไปของโรคในแง่สรีรวิทยาหรือชีววิทยาแม้แต่ที่ได้รับการรักษาด้วยการลดฮอร์โมนแอนโดรเจน จำนวน 396 ราย ได้รับการสุ่มให้ได้รับประทานยา enzalutamide 160 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง (จำนวน = 198 ราย) หรือยา bicalutamide 50 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง (จำนวน = 198 ราย) จุดยุติปฐมภูมิคือการรอดชีวิตโดยปราศจากการดำเนินไปของโรค (PFS) หมายความว่าเวลาที่ทำการสุ่มถึงการยืนยันโดยการใส่สารทึบแสงดูการดำเนินไปของโรค, การลุกลามของโรคในแง่พีเอสเอ, หรือเสียชีวิตระหว่างการศึกษาค่ามัธยฐานของการรอดชีวิตโดยปราศจากการดำเนินไปของโรคคือ 19.4 เดือน (ช่วงความเชื่อมั่น 95%: 16.5, ไม่มีค่า) ในกลุ่มที่ได้รับยา enzalutamide และเท่ากับ 5.7 เดือน (ช่วงความเชื่อมั่น 95%: 5.6, 8.1) ในกลุ่มที่ได้รับยา bicalutamide [HR = 0.24 (ช่วงความเชื่อมั่น 95%: 0.18, 0.32),

p < 0.0001]. พบความสอดคล้องของ PFS จากการรักษา enzalutamide ที่เหนือกว่ายา bicalutamide ในผู้ป่วยทุกกลุ่มย่อยที่ได้ระบุไว้ก่อนแล้ว สำหรับผู้ป่วยกลุ่มย่อยที่ไม่มีการแพร่กระจาย (จำนวน = 139 ราย) ผู้ป่วยที่ได้รับยา enzalutamide 19 ราย (27.1%) จาก 70 ราย และผู้ป่วยที่ได้รับยา bicalutamide 49 ราย (71.0%) จาก 69 รายพบเหตุการณ์ PFS (ทั้งหมด 68 เหตุการณ์) ค่า hazard ratio เท่ากับ 0.24 (ช่วงความเชื่อมั่น 95%: 0.14, 0.42) และไม่มีคามัธยฐานของเวลากว่าที่จะเกิดเหตุการณ์ PFS ในกลุ่มที่ได้รับยา enzalutamide เปรียบเทียบกับ 8.6 เดือน ในกลุ่มที่ได้รับยา bicalutamide



รูปที่ 8: กราฟการรอดชีวิตโดยปราศจากการดำเนินไปของโรค Kaplan-Meier จากการศึกษา

STRIVE (intent-to-treat analysis)

การศึกษา 9785-CL-0222 (TERRAIN) (ผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากระยะแพร่กระจายที่ติดต่อการรักษาด้วย

การต้านฮอร์โมนที่ไม่เคยได้รับยาเคมีบำบัด)

การศึกษา TERRAIN รับสมัครผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากระยะแพร่กระจายที่ติดต่อการรักษาด้วยการต้าน

ฮอร์โมนที่ไม่เคยได้รับยาเคมีบำบัดและสารต้านแอนโดรเจนจำนวน 375 ราย ผู้ป่วยได้รับการสุ่มให้ได้รับ

ประทานยา enzalutamide 160 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง (จำนวน = 184 ราย) หรือยา bicalutamide 50

มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง (จำนวน = 191 ราย) ค่ามัธยฐาน PFS คือ 15.7 เดือนในผู้ป่วยที่ได้รับยา enzalutamide เปรียบเทียบกับ 5.8 เดือนในผู้ป่วยที่ได้รับยา bicalutamide [HR = 0.44 (ช่วงความเชื่อมั่น 95%: 0.34, 0.57),  $p < 0.0001$ ] การรอดชีวิตโดยปราศจากการดำเนินไปของโรค (Progression-free survival) ซึ่งยืนยันโดยการไต่สวนที่บ่งชี้การดำเนินไปของโรคโดยใช้การประเมินดูจากส่วนกลางโดยอิสระ (Independent central review) การมีเหตุการณ์ที่เกี่ยวข้องกับโครงกระดูก การเริ่มใช้ยารักษามะเร็งชนิดใหม่ หรือมีการเสียชีวิตจากสาเหตุใดก็ตามแล้วแต่ว่าเหตุการณ์ใดเกิดขึ้นก่อน พบความสอดคล้องของ PFS ในผู้ป่วยทุกกลุ่มย่อยที่ได้ระบุไว้ก่อนแล้ว

การศึกษา MDV3100-03 (PREVAIL) (ผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากระยะแพร่กระจายที่ได้ออกฤทธิ์การรักษาด้วยการต้านฮอร์โมนที่ไม่เคยได้รับยาเคมีบำบัด)

ผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับยาเคมีบำบัดที่ไม่มีอาการหรือมีอาการเล็กน้อยจำนวนทั้งหมด 1717 ราย ได้รับการสุ่มด้วยอัตราส่วน 1:1 ให้ได้รับประทานยา enzalutamide 160 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง (จำนวน = 872 ราย) หรือยาหลอก วันละ 1 ครั้ง (จำนวน = 845 ราย) ผู้ป่วยที่เป็นโรคเกี่ยวกับอวัยวะภายใน (visceral disease) ผู้ป่วยที่มีประวัติหัวใจล้มเหลวเล็กน้อยถึงปานกลาง (NYHA Class I หรือ II) และผู้ป่วยที่กำลังได้รับยาที่มีฤทธิ์ลดระดับความทนต่อการชักสามารถเข้าร่วมการศึกษาได้ สำหรับผู้ป่วยที่มีประวัติการชักมาก่อนหรือมีแนวโน้มที่จะเกิดการชัก และผู้ป่วยที่มีอาการปวดปานกลางหรือรุนแรงจากมะเร็งต่อมลูกหมากถูกคัดออกจากการศึกษา การให้ยา ยังคงดำเนินต่อไปอย่างต่อเนื่องจนกว่าจะเกิดโรคลุกลาม (ยืนยันโดยการไต่สวนที่บ่งชี้การดำเนินไปของโรค มีเหตุการณ์ที่เกี่ยวข้องกับโครงกระดูก หรือมีการลุกลามของโรคทางคลินิก) และเริ่มใช้ยาเคมีบำบัดที่มีพิษต่อเซลล์หรือยาที่ใช้ในการศึกษา หรือจนกระทั่งเกิดพิษที่ยอมรับไม่ได้

ลักษณะทางด้านประชากรศาสตร์และลักษณะของโรคเมื่อเริ่มต้นระหว่างกลุ่มการรักษามีความสมดุล ค่ามัธยฐานของอายุคือ 71 ปี (ระหว่าง 42-93 ปี) และการกระจายของเชื้อชาติเป็นคนคอเคเซียน 77%,

เอเชีย 10%, ผิดคำ 2% และอื่นๆหรือไม่ทราบเชื้อชาติ 11% ค่า ECOG performance status score เท่ากับ 0 ในผู้ป่วย 68% และเท่ากับ 1 ในผู้ป่วย 32% จากนิยาม Brief Pain Inventory Short Form (ค่าเฉลี่ยของอาการปวดที่ผู้ป่วยรายงานว่ารุนแรงที่สุดใน 24 ชั่วโมงก่อนหน้าระหว่าง 0 ถึง 10) ผู้ป่วย 67% ประเมินอาการปวดเริ่มต้นเท่ากับ 0-1 (ไม่มีอาการ) ผู้ป่วยจำนวน 32% ประเมินอาการปวดเริ่มต้นเท่ากับ 2-3 (มีอาการเล็กน้อย) มีผู้ป่วยประมาณ 45% มีโรคเกี่ยวกับเนื้อเยื่ออ่อนที่สามารถวัดได้เมื่อเริ่มเข้าการศึกษา และมีผู้ป่วย 12% อยู่ในระยะแพร่กระจายไปที่อวัยวะภายใน (ปอดและ/หรือตับ)

จุดยุติปฐมภูมิร่วมของประสิทธิผลทางคลินิกได้แก่อัตราการรอดชีวิต (overall survival) และการรอดชีวิตโดยปราศจากการดำเนินไปในแง่รังสีวิทยา (rPFS) นอกจากนี้ยังประเมินการเริ่มใช้ยาเคมีบำบัดที่มีพิษต่อเซลล์ การตอบสนองของเนื้อเยื่ออ่อนโดยรวมที่ดีที่สุด เวลาที่จะเกิดเหตุการณ์ที่เกี่ยวข้องกับโครงกระดูกเป็นครั้งแรก การตอบสนองของพีเอสเอ ( $\geq 50\%$  ลดลงจากค่าเริ่มต้น) เวลาที่จะเกิดการลุกลามของโรคในแง่พีเอสเอ และเวลาที่จะเกิด FACT-P total score degradation

การดำเนินไปในแง่รังสีวิทยานั้นประเมินโดยการใช้การศึกษาภาพถ่ายต่อเนื่องตามนิยามของเกณฑ์ของคณะทำงานการศึกษามะเร็งต่อมลูกหมากทางคลินิก 2 (PCWG2) (สำหรับรอยโรคที่กระดูก) และ/หรือเกณฑ์ Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST v 1.1) (สำหรับรอยโรคที่เนื้อเยื่ออ่อน) การวิเคราะห์ rPFS ใช้การประเมินดูจากส่วนกลางการดำเนินไปในแง่รังสีวิทยา

การวิเคราะห์อัตราการรอดชีวิตระหว่างการทำวิจัยดังที่ได้ระบุไว้ก่อนแล้วจะทำเมื่อมีตัวอย่างเสียชีวิต 540 ราย กลุ่มที่ได้รับยา enzalutamide แสดงให้เห็นการดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของอัตราการรอดชีวิตเมื่อเทียบกับกลุ่มยาหลอก ความเสี่ยงจากการเสียชีวิตลดลง 29.4% [HR = 0.71, (ช่วงความเชื่อมั่น 95%: 0.60; 0.84),  $p < 0.0001$ ] การวิเคราะห์อัตราการรอดชีวิตล่าสุดจะทำเมื่อมีตัวอย่างเสียชีวิต 784 ราย ผลที่ได้จากการวิเคราะห์ครั้งนี้สอดคล้องกับผลที่ได้จากการวิเคราะห์ระหว่างการทำวิจัย (ตารางที่ 4) การ

วิเคราะห์ล่าสุดพบว่าผู้ป่วย 52% ที่ได้รับการรักษาด้วยยา enzalutamide และผู้ป่วย 81% ที่ได้รับการรักษาด้วยยาหลอกซึ่งได้รับการรักษามะเร็งต่อมลูกหมากระยะแพร่กระจายที่ต่อเนื่องต่อการรักษาด้วยการต้านฮอร์โมน(metastatic CRPC) อาจมีอัตราการรอดชีวิตนานขึ้น

ข้อมูลครั้งสุดท้ายที่ได้จากการวิเคราะห์ 5-ปี จากการศึกษา PREVAIL ยังคงแสดงให้เห็นการเพิ่มขึ้นของอัตราการรอดชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในกลุ่มที่ได้รับยา enzalutamide เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก [HR = 0.835, (ช่วงความเชื่อมั่น 95%: 0.75, 0.93); p-value = 0.0008] ถึงแม้ว่าจะมีผู้ป่วย 28% ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกได้สลับไปใช้ยา enzalutamide อัตราการรอดชีวิต 5-ปี เท่ากับ 26% ในกลุ่มที่ได้รับยา enzalutamide เปรียบเทียบกับ 21% ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก

ตารางที่ 4: อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยา Enzalutamide หรือยาหลอกจากการศึกษา PREVAIL (Intent-to-Treat Analysis) AFFIRM (Intent-to-Treat Analysis)

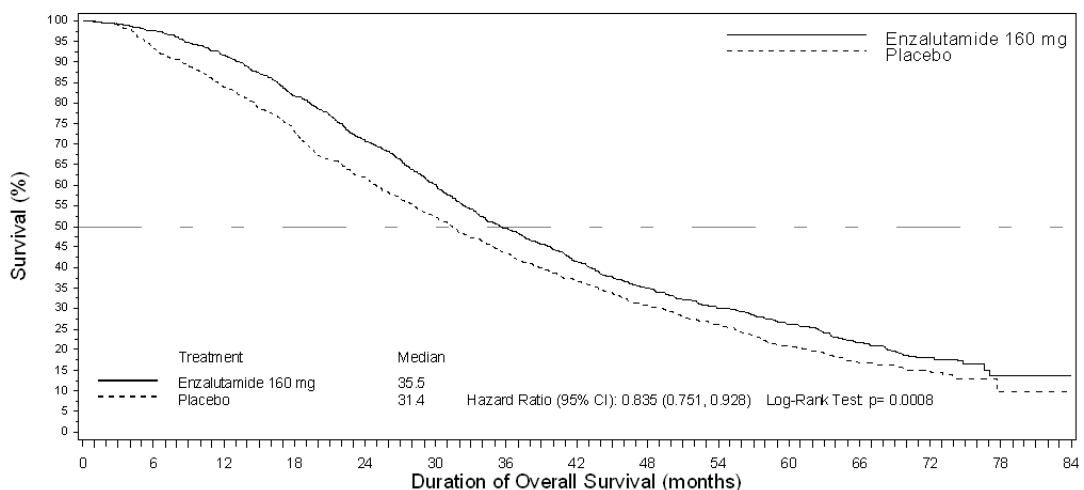
	Enzalutamide (จำนวน = 872 ราย)	ยาหลอก (จำนวน = 845 ราย)
การวิเคราะห์ระหว่างการทำวิจัยดังที่ได้อธิบายไว้ก่อนหน้านี้		
จำนวนการเสียชีวิต (%)	241 (27.6%)	299 (35.4%)
ค่ามัธยฐานของระยะเวลาที่รอดชีวิต, เดือน (ช่วงความเชื่อมั่น 95%)	32.4 (30.1, NR)	30.2 (28.0, NR)
P-value <sup>a</sup>	p < 0.0001	
Hazard ratio (ช่วงความเชื่อมั่น 95%) <sup>b</sup>	0.71 (0.60, 0.84)	
การวิเคราะห์อัตราการรอดชีวิตล่าสุด		
จำนวนการเสียชีวิต (%)	368 (42.2%)	416 (49.2%)
ค่ามัธยฐานของระยะเวลาที่รอดชีวิต, เดือน (ช่วงความเชื่อมั่น 95%)	35.3 (32.2, NR)	31.3 (28.8, 34.2)
P-value <sup>a</sup>	p = 0.0002	

Hazard ratio (ช่วงความเชื่อมั่น 95%) <sup>b</sup>	0.77 (0.67, 0.88)	
การวิเคราะห์หัตถการรอดชีวิต 5-ปี		
จำนวนการเสียชีวิต (%)	689 (79)	693 (82)
ค่ามัธยฐานของระยะเวลาที่รอดชีวิต, เดือน (ช่วงความเชื่อมั่น 95%)	35.5 (33.5, 38.0)	31.4 (28.9, 33,8)
P-value <sup>a</sup>	p = 0.0008	
Hazard ratio (ช่วงความเชื่อมั่น 95%) <sup>b</sup>	0.835 (0.75, 0.93)	

a) P-value คำนวณโดยใช้ log-rank test ที่ไม่แบ่งระดับ

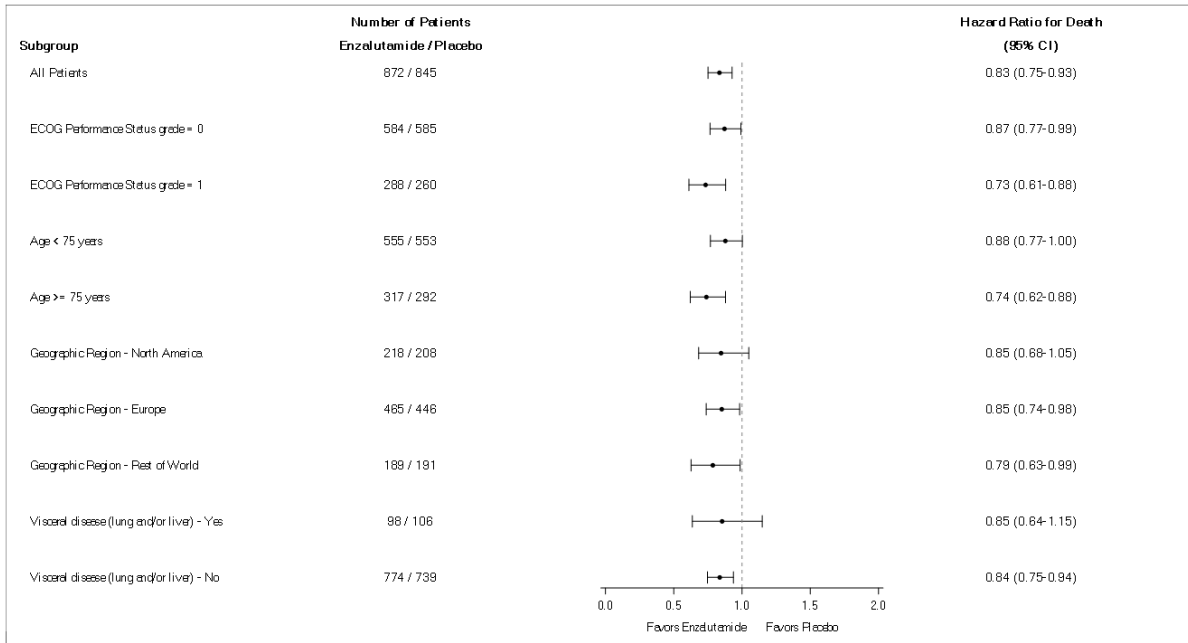
b) Hazard ratio คำนวณโดยใช้ proportional hazards model ที่ไม่แบ่งระดับ ค่า hazard ratio <1 หมายความว่า การใช้ยา enzalutamide มีประโยชน์

NR ไม่มีค่า



Enzalutamide 160 mg Patients at Risk	872	850	798	710	611	519	421	351	296	252	215	145	61	5	0
Placebo: Patients at Risk	845	782	702	612	514	431	354	296	245	206	162	95	39	3	0

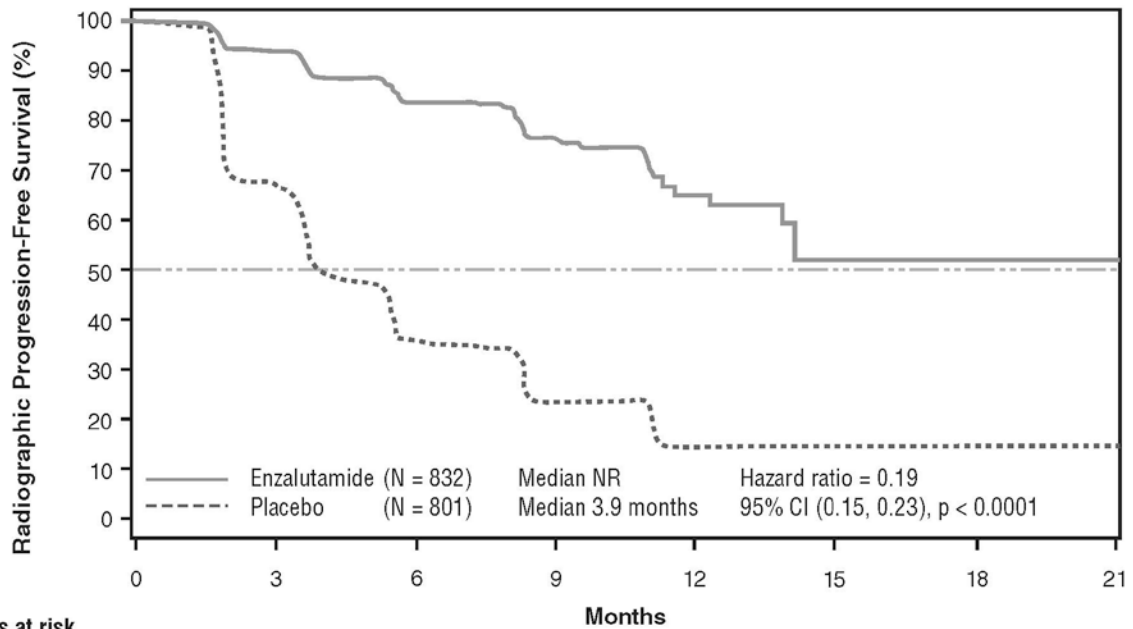
รูปที่ 9: กราฟอัตราการรอดชีวิต Kaplan-Meier การวิเคราะห์หัตถการรอดชีวิต 5-ปี จากการศึกษา PREVAIL (Intent-to-Treat Analysis)



รูปที่ 10: การวิเคราะห์หัตถการรอดชีวิต 5-ปี ในกลุ่มย่อย: Hazard Ratio และช่วงความเชื่อมั่น 95% จากการศึกษาก่อน PREVAIL (Intent-to-Treat Analysis)

การวิเคราะห์ rPFS ดังที่ได้ระบุไว้ก่อนแล้ว แสดงให้เห็นการดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างแต่ละกลุ่มการศึกษา ความเสี่ยงการดำเนินไปในแง่รังสีวิทยาหรือการเสียชีวิตลดลง 81.4% [HR = 0.19 (ช่วงความเชื่อมั่น 95%: 0.15, 0.23),  $p < 0.0001$ ] โดยพบเหตุการณ์นี้ในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา enzalutamide จำนวน 118 ราย (14%) และกลุ่มที่ได้รับยาหลอกจำนวน 321 ราย (40%) กลุ่มที่ได้รับยา enzalutamide ไม่มีค่ามัธยฐาน rPFS (ช่วงความเชื่อมั่น 95%: 13.8, ไม่มีค่า) และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก มีค่าเท่ากับ 3.9 เดือน (ช่วงความเชื่อมั่น 95%: 3.7, 5.4) (รูปที่ 11) พบความสอดคล้องของ rPFS ทุกกลุ่มย่อยที่ได้ระบุไว้ก่อนแล้ว (ได้แก่ อายุ ค่า ECOG performance เริ่มต้น ค่าพีเอสเอเริ่มต้น และ LDH ค่า Gleason ตอนวินิจฉัย และโรคเกี่ยวกับอวัยวะภายในตอนคัดกรอง) การวิเคราะห์ติดตาม rPFS ดังได้ระบุไว้ก่อนแล้วอ้างจากการประเมินของผู้วิจัยสำหรับการดำเนินไปในแง่รังสีวิทยาแสดงให้เห็นถึงการดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างแต่ละกลุ่มการศึกษา ความเสี่ยงการดำเนินไปในแง่รังสีวิทยาหรือการเสียชีวิตลดลง 69.3%

[HR = 0.31 (ช่วงความเชื่อมั่น 95%: 0.27, 0.35),  $p < 0.0001$ ] ค่ามัธยฐาน rPFS เท่ากับ 19.7 เดือน ในกลุ่มที่ได้รับยา enzalutamide และมีค่าเท่ากับ 5.4 เดือน ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก



Patients at risk		Months						
	0	3	6	9	12	15	18	21
Enzalutamide	832	501	240	119	32	5	1	0
Placebo	801	280	65	12	2	0	0	0

การวิเคราะห์ครั้งแรกมีผู้ป่วยที่ได้รับการสุ่มจำนวน 1633 ราย

รูปที่ 11: กราฟการรอดชีวิตโดยปราศจากการดำเนินไปในแง่รังสีวิทยา Kaplan-Meier จากการศึกษา PREVAIL (Intent-to-Treat Analysis)

นอกจากจุดยุติปฐมภูมิรวมของประสิทธิผลทางคลินิกแล้ว การตีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติยังพบได้ในจุดยุติที่ได้กำหนดไว้แล้วดังต่อไปนี้

ค่ามัธยฐานของเวลาเริ่มใช้ยาเคมีบำบัดที่มีพิษต่อเซลล์ เท่ากับ 28.0 เดือน ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา enzalutamide และ 10.8 เดือน ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาหลอก [HR = 0.35 (ช่วงความเชื่อมั่น 95%: 0.30, 0.40),  $p < 0.0001$ ]

สัดส่วนของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา enzalutamide ที่มีโรคเริ่มต้นที่สามารถวัดได้ มีการตอบสนองของเนื้อเยื่ออ่อน เท่ากับ 58.8% (ช่วงความเชื่อมั่น 95%: 53.8, 63.7) เมื่อเทียบกับ 5.0% (ช่วงความเชื่อมั่น 95%: 3.0, 7.7) ในผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก ค่าความแตกต่างสัมบูรณ์ของการตอบสนองของเนื้อเยื่ออ่อนระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา enzalutamide และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก เท่ากับ [53.9% (ช่วงความเชื่อมั่น 95%: 48.5, 59.1),  $p < 0.0001$ ] การตอบสนองอย่างสมบูรณ์ได้รับการรายงานในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา enzalutamide 19.7% เมื่อเทียบกับ 1.0% ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาหลอก และการตอบสนองเพียงบางส่วนได้รับการรายงานในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา enzalutamide 39.1% เมื่อเทียบกับ 3.9% ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาหลอก

Enzalutamide ลดความเสี่ยงของการเกิดเหตุการณ์ที่เกี่ยวข้องกับโครงกระดูกเป็นครั้งแรกได้อย่างมีนัยสำคัญ เท่ากับ 28% [HR = 0.72 (ช่วงความเชื่อมั่น 95%: 0.61, 0.84),  $p < 0.0001$ ] เหตุการณ์ที่เกี่ยวข้องกับโครงกระดูก หมายถึง การฉายแสงหรือผ่าตัดกระดูกในมะเร็งต่อมลูกหมาก การเกิดกระดูกหักจากพยาธิสภาพของโรค การกดไขกระดูก หรือการเปลี่ยนยารักษามะเร็งเพื่อรักษาอาการปวดกระดูก จากการวิเคราะห์เหตุการณ์ที่เกี่ยวข้องกับโครงกระดูก 587 เหตุการณ์ พบว่า 389 เหตุการณ์ (66.3%) เป็นการฉายแสงที่กระดูก, 79 เหตุการณ์ (13.5%) เป็นการกดไขกระดูก, 70 เหตุการณ์ (11.9%) เป็นการเกิดกระดูกหักจากพยาธิสภาพของโรค, 45 เหตุการณ์ (7.6%) เป็นการเปลี่ยนยารักษามะเร็งเพื่อรักษาอาการปวดกระดูก และ 22 เหตุการณ์ (3.7%) เป็นการผ่าตัดกระดูก

ผู้ป่วยที่ได้รับยา enzalutamide แสดงอัตราการตอบสนองของพีเอสเอทั้งหมดสูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญ (หมายความว่า  $\geq 50\%$  ลดลงจากค่าเริ่มต้น) เท่ากับ 78.0% เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก 3.5% (ความแตกต่าง = 74.5%,  $p < 0.0001$ )

ค่ามัธยฐานของระยะเวลาที่จะเกิดการลุกลามของโรคในแง่พีเอสเอตามเกณฑ์ของ PCWG2 เป็น 11.2 เดือน สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยา enzalutamide และ 2.8 เดือน สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก [HR = 0.17 (ช่วงความเชื่อมั่น 95%: 0.15, 0.20),  $p < 0.0001$ ]

การรักษาด้วยยา enzalutamide ลดความเสี่ยงการเกิด FACT-P degradation 37.5% เมื่อเทียบกับยาหลอก ( $p < 0.0001$ ) ค่ามัธยฐานของระยะเวลาที่จะเกิด FACT-P degradation เท่ากับ 11.3 เดือนในกลุ่มที่ได้รับยา enzalutamide และ 5.6 เดือนในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก

การศึกษา CRPC2 (AFFIRM) (ผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากระยะแพร่กระจายที่ได้ออกต่อการรักษาด้วยการต้านฮอร์โมนที่เคยได้รับยาเคมีบำบัดมาก่อน)

ประสิทธิผลและความปลอดภัยของยา enzalutamide ในผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากระยะแพร่กระจายที่ได้ออกต่อการรักษาด้วยการต้านฮอร์โมนที่เคยได้รับ docetaxel และอยู่ระหว่างการใช้สารที่มีโครงสร้างคล้าย LHRH หรือได้รับการตัดอัณฑะ (orchiectomy) ได้รับการประเมินในการทดลองทางคลินิกระยะที่ 3 แบบสุ่มควบคุมด้วยยาหลอก ทำในหลายศูนย์ ผู้ป่วยจำนวนทั้งหมด 1199 ราย ถูกสุ่มด้วยอัตราส่วน 2:1 ให้ได้รับประทานยา enzalutamide 160 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง (จำนวน = 800 ราย) และยาหลอกวันละ 1 ครั้ง (จำนวน = 399 ราย) ผู้ป่วยสามารถใช้ยา prednisolone ร่วมด้วยได้ (ขนาดยาสูงสุดต่อวันที่อนุญาตให้ใช้คือ prednisolone 10 มิลลิกรัม หรือเทียบเท่า) ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มได้รับการรักษาอย่างต่อเนื่องจนกว่าจะเกิดโรคลุกลาม (ยืนยันโดยการใช้สารที่บ่งชี้การดำเนินไปของโรคหรือการเกิดเหตุการณ์ที่เกี่ยวข้องกับโครง

กระดูก) และเริ่มการรักษาด้วยยารักษามะเร็งทั่วร่างกายตัวใหม่, เกิดพิษที่ยอมรับไม่ได้ หรือถอนตัวจากงานวิจัย

ลักษณะทางด้านประชากรศาสตร์และลักษณะของโรคเมื่อเริ่มต้นระหว่างกลุ่มการรักษามีความสมดุล คำมัธยฐานของอายุคือ 69 ปี (ระหว่าง 41-92 ปี) และการกระจายของเชื้อชาติเป็นคนคอเคเซียน 93%, ผิวดำ 4%, เอเชีย 1% และอื่นๆ 2% ค่า ECOG performance score อยู่ระหว่าง 0-1 ในผู้ป่วย 91.5% และ 2 ในผู้ป่วย 8.5% ผู้ป่วย 28% มีค่า Brief Pain Inventory score เฉลี่ย  $\geq 4$  (ค่าเฉลี่ยของอาการปวดที่ผู้ป่วยรายงานว่ารุนแรงที่สุดภายใน 24 ชั่วโมงก่อนหน้า โดยทำการคำนวณเป็นเวลา 7 วันก่อนทำการสุ่ม) ผู้ป่วยส่วนใหญ่ (91%) อยู่ในระยะแพร่กระจายไปที่กระดูก และ 23% มีการแพร่กระจายไปปอดและ/หรือตับ เมื่อเริ่มการศึกษา 41% ของผู้ป่วยมีการลุกลามของโรคในแง่พีเอสเอเท่านั้นในขณะที่ 59% ของผู้ป่วยมีการดำเนินไปในแง่รังสีวิทยา 51% ของผู้ป่วยได้รับยากุ่มไบฟอสเฟเนตเมื่อเริ่มต้นการศึกษา

การศึกษา AFFIRM ได้คัดเลือกผู้ป่วยที่มีภาวะต่อไปนี้จากการศึกษา ได้แก่ ภาวะทางการแพทย์ที่อาจกระตุ้นให้เกิดการชัก (ดูหัวข้อ 4.8) และยาที่มีฤทธิ์ลดระดับความทนต่อการชัก ตลอดจนโรคที่เกี่ยวข้องกับหัวใจและหลอดเลือดที่มีนัยสำคัญทางคลินิก เช่น ความดันโลหิตสูงที่ไม่สามารถควบคุมได้, เพิ่งมีประวัติการเกิดอาการเจ็บหน้าอกไม่คงที่หรือกล้ามเนื้อหัวใจตาย, ภาวะหัวใจล้มเหลวตาม New York Heart Association class III หรือ IV (ยกเว้น ejection fraction มีค่า  $\geq 45\%$ ), ภาวะหัวใจห้องล่างเสียจังหวะ (ventricular arrhythmia) ที่มีนัยสำคัญทางคลินิกหรือ AV block (ที่ไม่ได้ใช้ตัวคุมจังหวะหัวใจแบบถาวร)

การวิเคราะห์ระหว่างการทำวิจัยดังที่ระบุไว้ก่อนแล้วในโครงการวิจัย ภายหลังจากที่มีตัวอย่างเสียชีวิต 520 ราย แสดงให้เห็นความเหนือกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยา enzalutamide เมื่อเทียบกับกลุ่มยาหลอก (ตารางที่ 5 และรูปที่ 12 และ 13)

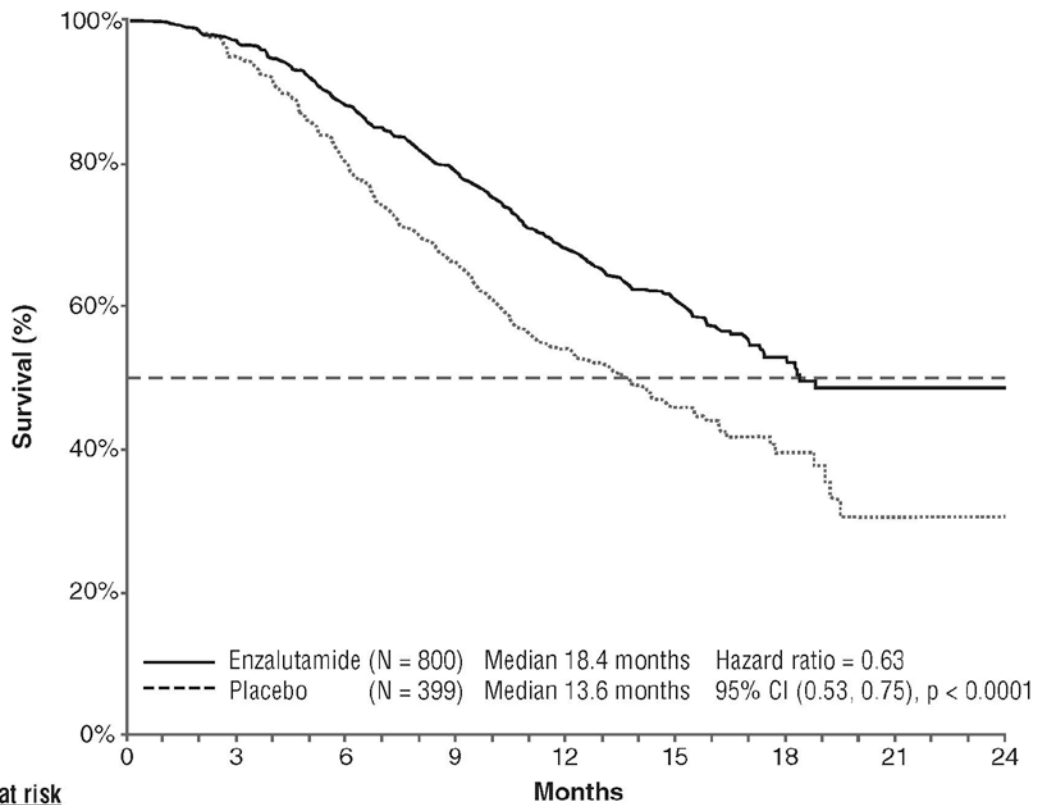
ตารางที่ 5 อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยา Enzalutamide หรือยาหลอกจาก  
การศึกษา AFFIRM (Intent-to-Treat Analysis)

	Enzalutamide (จำนวน = 800 ราย)	ยาหลอก(จำนวน = 399 ราย)
เสียชีวิต (%)	308 (38.5%)	212 (53.1%)
ค่ามัธยฐานของระยะเวลาที่รอดชีวิต (เดือน) (ช่วงความเชื่อมั่น 95%)	18.4 (17.3, NR)	13.6 (11.3, 15.8)
P value <sup>a</sup>	p < 0.0001	
Hazard ratio (ช่วงความเชื่อมั่น 95%) <sup>b</sup>	0.63 (0.53, 0.75)	

a P-value คำนวณโดยใช้ log-rank test ด้วยการแบ่งระดับด้วย ECOG performance status score (0-1 และ 2) และคะแนนอาการปวดเฉลี่ย (< 4 และ ≥ 4)

b Hazard ratio คำนวณโดยใช้ stratified proportional hazards model ค่า hazard ratio < 1 หมายความว่า การให้ยา enzalutamide มีประโยชน์

NR ไม่มีค่า



รูปที่ 12: กราฟอัตราการรอดชีวิต Kaplan-Meier จากการศึกษา AFFIRM (Intent-to-Treat Analysis)

Subgroup	Number of Patients Enzalutamide/Placebo	Hazard Ratio for Death (95% CI)	Overall Survival Median (mo) Enzalutamide/Placebo
All Patients	800/399	0.63 (0.53-0.75)	18.4/13.6
Age			
<65	232/130	0.63 (0.46-0.87)	—/12.4
≥65	568/269	0.63 (0.51-0.78)	18.4/13.9
Baseline ECOG Performance Status Score			
0-1	730/367	0.62 (0.52-0.75)	—/14.2
2	70/32	0.65 (0.39-1.07)	10.5/7.2
Baseline Mean Pain Score on BPI-SF (Question #3)			
<4	574/284	0.59 (0.47-0.74)	—/16.2
≥4	226/115	0.71 (0.54-0.94)	12.4/9.1
Number of Prior Chemotherapy Regimens			
1	579/296	0.59 (0.48-0.73)	—/14.2
≥2	221/103	0.74 (0.54-1.03)	15.9/12.3
Type of Progression at Study Entry			
PSA Progression Only	326/164	0.62 (0.46-0.83)	—/19.5
Radiographic Progression ± PSA Progression	470/234	0.64 (0.52-0.80)	17.3/13.0
Baseline PSA Value			
≤median (111.2 µg/L)	412/188	0.67 (0.50-0.89)	—/19.2
>median (111.2 µg/L)	388/211	0.62 (0.50-0.78)	15.3/10.3
Baseline LDH Value			
≤median (211 U/L)	411/192	0.63 (0.46-0.86)	—/19.2
>median (211 U/L)	389/205	0.61 (0.50-0.76)	12.4/8.5
Total Gleason Score at Diagnosis			
≤7	360/175	0.67 (0.51-0.88)	18.4/14.8
≥8	366/193	0.60 (0.47-0.76)	18.2/11.3
Visceral Lung and/or Liver Disease at Screening			
Yes	196/82	0.78 (0.56-1.09)	13.4/9.5
No	604/317	0.56 (0.46-0.69)	—/14.2

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form; PSA: Prostate Specific

Antigen

### รูปที่ 13: อัตราการรอดชีวิตในกลุ่มย่อยจากการศึกษา AFFIRM – ค่า Hazard Ratio และช่วงความเชื่อมั่น 95%

นอกจากอัตราการรอดชีวิตโดยรวมที่ขึ้นดั่งที่สังเกตพบ จุดยุติทุติยภูมิหลัก (การลุกลามของโรคในแง่พีเอส เอ, การรอดชีวิตโดยปราศจากการดำเนินไปในแง่รังสีวิทยา และเวลากว่าที่จะเกิดเหตุการณ์ที่เกี่ยวข้องกับโครงกระดูกเป็นครั้งแรก) แสดงให้เห็นว่าในกลุ่มที่ได้รับยา enzalutamide มีผลลัพธ์ที่ดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ หลังจากการปรับสำหรับการทดสอบหลายอย่างแล้ว

การรอดชีวิตโดยปราศจากการดำเนินไปในแง่รังสีวิทยานั้นประเมินโดยผู้สังเกตการณ์โดยใช้เกณฑ์ตาม RECIST v1.1 สำหรับเนื้อเยื่ออ่อน และการเกิดรอยโรคที่กระดูก 2 ตำแหน่งหรือมากกว่าด้วยการทำการสแกนกระดูก ผลพบว่าระยะเวลาเป็น 8.3 เดือน ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา enzalutamide และเป็น 2.9 เดือน ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก [HR = 0.40 (ช่วงความเชื่อมั่น 95%: 0.35, 0.47),  $p < 0.0001$ ] จากการวิเคราะห์พบว่า 216 รายเสียชีวิตโดยที่ไม่พบว่าเกิดการดำเนินไปของโรค และ 645 รายพบว่ามีการดำเนินไปของโรค ซึ่งในจำนวนนี้ 303 ราย (47%) เกิดจากการดำเนินไปของโรคที่เนื้อเยื่ออ่อน (soft tissue progression), 268 ราย (42%) เกิดจากการดำเนินไปของรอยโรคที่กระดูก (bone lesion progression) และ 74 ราย (11%) เกิดจากการดำเนินไปของรอยโรคที่เนื้อเยื่ออ่อน และรอยโรคที่กระดูก

พบการลดลงของพีเอสเอ 50% หรือ 90% ในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา enzalutamide เป็น 54.0% และ 24.8% ตามลำดับ ส่วนในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกเป็น 1.5% และ 0.9% ตามลำดับ ( $p < 0.0001$ ) ค่ามัธยฐานของระยะเวลาที่จะเกิดการลุกลามของโรคในแง่พีเอสเอ เป็น 8.3 เดือน ในกลุ่มที่ได้รับยา enzalutamide และ 3.0 เดือน ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก [HR = 0.25 (ช่วงความเชื่อมั่น 95%: 0.20, 0.30),  $p < 0.0001$ ]

ค่ามัธยฐานของระยะเวลาที่จะเกิดเหตุการณ์ที่เกี่ยวข้องกับโครงกระดูกเป็นครั้งแรกเป็น 16.7 เดือน ในกลุ่มที่ได้รับยา enzalutamide และ 13.3 เดือน ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก [HR = 0.69 (ช่วงความเชื่อมั่น 95%: 0.57, 0.84),  $p < 0.0001$ ] เหตุการณ์ที่เกี่ยวข้องกับโครงกระดูก หมายถึง การฉายแสงหรือผ่าตัดกระดูก การเกิดกระดูกหักจากพยาธิสภาพของโรค การกดไขกระดูก หรือการเปลี่ยนยารักษามะเร็งเพื่อรักษาอาการปวดกระดูก จากการวิเคราะห์เหตุการณ์ที่เกี่ยวข้องกับโครงกระดูก 448 เหตุการณ์ พบว่า 277 เหตุการณ์ (62%) เป็นการฉายแสงที่กระดูก, 95 เหตุการณ์ (21%) เป็นการกดไขกระดูก, 47 เหตุการณ์ (10%) เป็นการเกิดกระดูกหักจากพยาธิสภาพของโรค, 36 เหตุการณ์ (8%) เป็นการเปลี่ยนยารักษามะเร็งเพื่อรักษาอาการปวดกระดูก และ 7 เหตุการณ์ (2%) เป็นการผ่าตัดกระดูก

### ผู้สูงอายุ

ผู้ป่วยจำนวน 4168 รายจากการศึกษาแบบควบคุม ซึ่งได้รับยา enzalutamide มีผู้ป่วยจำนวน 3265 ราย (78%) อายุ 65 ปีหรือมากกว่า และมีผู้ป่วยจำนวน 1469 ราย (35%) อายุ 75 ปีหรือมากกว่า ไม่พบความแตกต่างด้านความปลอดภัยหรือประสิทธิผลทางการรักษาระหว่างผู้ป่วยสูงอายุเหล่านี้และผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า

## 5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์

ยา enzalutamide ละลายน้ำได้น้อยมาก ผลิตภัณฑ์ยานี้ทำการเพิ่มการละลายโดยการใช้ caprylocaproyl macrogolglycerides เป็นสารก่อกอิมัลชันหรือสารลดแรงตึงผิว ในการศึกษาพรีคลินิกพบว่าการดูดซึมของยา enzalutamide เพิ่มขึ้นได้ด้วยการละลายยาใน caprylocaproyl macrogolglycerides

ได้ทำการประเมินเภสัชจลนศาสตร์ของยา enzalutamide ในผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากและในกลุ่มตัวอย่างเพศชายสุขภาพดี พบค่าเฉลี่ยของค่าครึ่งชีวิตช่วงปลาย (terminal half-life) ของยา enzalutamide ในผู้ป่วยภายหลังการรับประทานยาครั้งเดียว เท่ากับ 5.8 วัน (ระหว่าง 2.8-10.2 วัน) และถึงระดับยาคงที่ประมาณ 1 เดือน การรับประทานยารวันละ 1 ครั้ง พบว่ายา enzalutamide จะเกิดการสะสมประมาณ 8.3 เท่าเมื่อเปรียบเทียบกับรับประทานยาเพียงครั้งเดียว ความผันผวนของความเข้มข้นของยาในพลาสมาต่ำ (อัตราส่วนจุดสูงสุดและต่ำสุดเป็น 1.25 เท่า) ยา enzalutamide ถูกกำจัดโดยการเมแทบอลิซึมที่ตับเป็นหลัก เกิดเป็นสารเมแทบอลิต์ที่มีฤทธิ์ซึ่งมีฤทธิ์เท่ากับยา enzalutamide และไหลเวียนที่ระดับความเข้มข้นในพลาสมาที่ใกล้เคียงกับยา enzalutamide

#### การดูดซึมยา

พบความเข้มข้นสูงสุดในพลาสมาของยา enzalutamide ในผู้ป่วย 1-2 ชั่วโมงหลังได้รับยา จากการศึกษาสมดุลมวล (mass balance) ในมนุษย์พบว่ายา enzalutamide ถูกดูดซึมทางปากอย่างน้อย 84.2% ยา enzalutamide ไม่ใช่ซับสเตรตของ BCRP หรือ P-gp ที่เป็นตัวขนส่งยาออกจากเซลล์ ที่ระดับยาคงที่ค่าเฉลี่ยของความเข้มข้นสูงสุดของยา enzalutamide และสารเมแทบอลิต์ที่มีฤทธิ์ เท่ากับ 16.6 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร (ค่าสัมประสิทธิ์การผันแปร [CV] เท่ากับ 23%) และ 12.7 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร (ค่าสัมประสิทธิ์การผันแปร เท่ากับ 30%) ตามลำดับ

อาหารไม่มีผลต่อปริมาณการดูดซึมยาอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก การศึกษาทางคลินิกทำการบริหารยา Xtandi โดยไม่คำนึงถึงอาหาร

### การกระจายยา

ค่าเฉลี่ยของปริมาตรการกระจายปรากฏ (apparent volume of distribution, V/F) ของยา enzalutamide ในผู้ป่วยที่รับประทานเพียงครั้งเดียว เท่ากับ 110 ลิตร (ค่าสัมประสิทธิ์การผันแปร เท่ากับ 29%) โดยปริมาตรการกระจายของยา enzalutamide มากกว่าปริมาตรน้ำทั้งหมดที่ว่างในร่างกาย แสดงให้เห็นว่ามีการกระจายของยาออกนอกหลอดเลือดอย่างมาก การศึกษาในสัตว์ฟันแทะ (rodent) แสดงให้เห็นว่ายา enzalutamide และสารเมแทบอลิต์ที่มีฤทธิ์สามารถผ่านตัวกั้นระหว่างเลือดกับสมอง (blood brain barrier) ได้

Enzalutamide จับกับโปรตีนในพลาสมา 97% ถึง 98% ซึ่งโปรตีนตัวสำคัญคือ อัลบูมิน ส่วนสารเมแทบอลิต์ที่มีฤทธิ์จับกับโปรตีนในพลาสมา 95% จากการศึกษา *in vitro* ไม่มีการแทนที่การจับกับโปรตีนระหว่างยา enzalutamide และยาอื่นที่จับกับโปรตีนได้ดี (warfarin, ibuprofen และ salicylic acid)

### การเปลี่ยนแปลงยาทางชีวภาพ

ยา enzalutamide ถูกเมแทบอลิซึมอย่างมาก ได้เป็นเมแทบอลิต์ที่สำคัญ 2 ชนิดซึ่งพบในพลาสมาของมนุษย์ ได้แก่ N-desmethyl enzalutamide (มีฤทธิ์) และอนุพันธ์ carboxylic acid (ไม่มีฤทธิ์) หลังการให้ยา  $^{14}\text{C}$ -enzalutamide โดยการรับประทาน ขนาดยา 160 มิลลิกรัม ครั้งเดียว พลาสมาตัวอย่างได้ถูกนำมาวิเคราะห์เพื่อหาปริมาณยา enzalutamide และสารเมแทบอลิต์ เป็นเวลานานถึง 77 วันนับจากการให้ยา พบยา enzalutamide, N-desmethyl enzalutamide, และ carboxylic acid metabolite ซึ่งเป็นสารไม่มีฤทธิ์ที่สำคัญถึง 88% ของ  $^{14}\text{C}$ -กัมมันตรังสีในพลาสมา คิดเป็น 30%, 49%, และ 10% ตามลำดับของ  $^{14}\text{C}$ - $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$  ทั้งหมด

ยานี้ถูกเมแทบอลิซึมด้วยเอนไซม์ CYP2C8 เป็นส่วนใหญ่ และส่วนน้อยโดยเอนไซม์ CYP3A4/5 (ดูหัวข้อ 4.5) ซึ่งทั้งสองเอนไซม์มีบทบาทสำคัญในการทำให้เกิดสารเมแทบอลิต์ที่มีฤทธิ์ จากการศึกษ *in vitro* พบว่า N-desmethyl enzalutamide ถูกเมแทบอลิซึมเป็น carboxylic acid metabolite โดยเอนไซม์ carboxylesterase 1 ซึ่งมีบทบาทเพียงเล็กน้อยในการเปลี่ยนแปลง enzalutamide เป็น carboxylic acid metabolite เช่นกัน เอนไซม์ carboxylesterase 2 ไม่ปรากฏว่ามีบทบาทในการเปลี่ยนแปลงของทั้ง enzalutamide หรือ N-desmethyl enzalutamide จากการศึกษ *in vitro* พบว่า N-desmethyl enzalutamide ไม่ถูกเมแทบอลิซึมโดยเอนไซม์ CYPs

ภายใต้สภาวะของการใช้ยาทางคลินิก ยา enzalutamide เป็นตัวกระตุ้นเอนไซม์ CYP3A4 ที่มีฤทธิ์แรง และเป็นตัวกระตุ้นเอนไซม์ CYP2C9 และ CYP2C19 ที่มีฤทธิ์ปานกลาง โดยที่ไม่มีผลที่เกี่ยวข้องทางคลินิกต่อ เอนไซม์ CYP2C8 (ดูหัวข้อ 4.5)

#### การกำจัดยา

ค่าเฉลี่ยของการกำจัดยาปรากฏ (apparent clearance, CL/F) ของยา enzalutamide ในผู้ป่วยอยู่ระหว่าง 0.520 และ 0.564 ลิตร/ชั่วโมง

หลังจากการรับประทาน <sup>14</sup>C-enzalutamide จะพบ 84.6% ของกัมมันตรังสีภายใน 77 วันนับจากการใช้ยา โดยที่ 71.0% ถูกพบในปัสสาวะ (ส่วนใหญ่อยู่ในรูปสารเมแทบอลิต์ที่ไม่มีฤทธิ์ มีจำนวนเล็กน้อยอยู่ในรูป enzalutamide และสารเมแทบอลิต์ที่มีฤทธิ์) และ 13.6% ถูกพบในอุจจาระ (0.39% ของขนาดยาที่ใช้ อยู่ในรูป enzalutamide ที่ไม่เปลี่ยนแปลง)

การศึกษ *in vitro* แสดงให้เห็นว่า enzalutamide ไม่ใช่ซับสเตรทของ OATP1B1, OATP1B3 หรือ OCT1; และ N-desmethyl enzalutamide ไม่ใช่ซับสเตรทของ P-gp หรือ BCRP

การศึกษา *in vitro* แสดงให้เห็นว่า enzalutamide และสารเมแทบอลิต์ส่วนใหญ่ไม่มีฤทธิ์ยับยั้งตัวนำส่งยาต่อไป: OATP1B1, OATP1B3, OCT2 หรือ OAT1 ที่ความเข้มข้นที่เกี่ยวข้องของทางคลินิก

### ความสัมพันธ์เชิงเส้นตรง (Linearity)

ไม่พบความเบี่ยงเบนที่สำคัญจากสัดส่วนของขนาดใช้ยา ระหว่าง 40 ถึง 160 มิลลิกรัม ที่ระดับยาคงที่ค่าความเข้มข้นต่ำสุด ( $C_{min}$ ) ของยา enzalutamide และสารเมแทบอลิต์ที่มีฤทธิ์ในผู้ป่วยแต่ละบุคคลเป็นค่าคงที่ระหว่างการรักษาอย่างต่อเนื่องนานมากกว่า 1 ปี แสดงให้เห็นว่าที่ระดับยาคงที่เภสัชจลนศาสตร์ของยานี้เกิดความสัมพันธ์กับเวลาเป็นเชิงเส้นตรง

### ไตทำงานบกพร่อง

ยังไม่มีการศึกษาอย่างเป็นทางการของยา enzalutamide ในผู้ที่มีการทำงานของไตบกพร่องที่สมบูรณ์ ผู้ป่วยที่มีค่าครีเอตินินในซีรัม  $> 177$  ไมโครโมล/ลิตร (2 มิลลิกรัม/เดซิลิตร) จะถูกคัดออกจากการศึกษาทางคลินิก จากการวิเคราะห์ทางเภสัชจลนศาสตร์ในกลุ่มประชากรพบว่าไม่จำเป็นต้องมีการปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีค่าการกำจัดครีเอตินินโดยการคำนวณ (creatinine clearance, CrCL) เท่ากับ  $\geq 30$  มิลลิลิตร/นาที่ (คำนวณโดยใช้สูตร Cockcroft and Gault) ยา enzalutamide ยังไม่เคยได้รับการประเมินในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องรุนแรง (การกำจัดครีเอตินิน  $< 30$  มิลลิลิตร/นาที่) หรือโรคไตระยะสุดท้าย (end-stage renal disease) จึงควรระมัดระวังเมื่อใช้ยาในผู้ป่วยกลุ่มนี้ มีความเป็นไปได้น้อยที่ enzalutamide จะถูกกำจัดออกจากร่างกายอย่างมีนัยสำคัญโดยฟอกโลหิตเป็นครั้งคราว (intermittent haemodialysis) หรือการไดอะไลซิสผ่านเยื่อช่องท้องแบบต่อเนื่อง (continuous ambulatory peritoneal dialysis)

## ดับทำงานบกพร่อง

การตรวจสอบเภสัชจลนศาสตร์ของยา enzalutamide ในกลุ่มตัวอย่างที่มีข้อมูลเริ่มต้นของดับทำงานบกพร่องเล็กน้อย (จำนวน = 6 ราย) ปานกลาง (จำนวน = 8 ราย) หรือรุนแรง (จำนวน = 8 ราย) (Child-Pugh Class A, B หรือ C ตามลำดับ) แบบจับคู่กับกลุ่มควบคุมที่กลุ่มตัวอย่างมีการทำงานของตับปกติจำนวน 22 คู่ หลังการให้ยา enzalutamide โดยการรับประทานขนาดยา 160 มิลลิกรัม ครั้งเดียว กลุ่มตัวอย่างที่ดับมีความบกพร่องเล็กน้อยพบพื้นที่ใต้เส้นกราฟและความเข้มข้นสูงสุดเพิ่มขึ้น 5% และ 24% ตามลำดับ กลุ่มตัวอย่างที่ดับมีความบกพร่องปานกลางพบพื้นที่ใต้เส้นกราฟและความเข้มข้นสูงสุดเพิ่มขึ้น 29% และลดลง 11% ตามลำดับ และในกลุ่มตัวอย่างที่ดับมีความบกพร่องรุนแรงพบพื้นที่ใต้เส้นกราฟและความเข้มข้นสูงสุดเพิ่มขึ้น 5% และลดลง 41% ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่กลุ่มตัวอย่างมีสุขภาพดี ในผู้ป่วยที่ดับมีความบกพร่องเล็กน้อยพบผลรวมของยา enzalutamide ที่ไม่ได้จับกับโปรตีนบวกกับสารเมแทบอลิต์ที่มีฤทธิ์ที่ไม่ได้จับกับโปรตีนมีพื้นที่ใต้กราฟและความเข้มข้นสูงสุดเพิ่มขึ้น 14% และ 19% ตามลำดับ ผู้ป่วยที่ดับมีความบกพร่องปานกลางพบพื้นที่ใต้กราฟและความเข้มข้นสูงสุดเพิ่มขึ้น 14% และลดลง 17% ตามลำดับ และในผู้ป่วยที่ดับมีความบกพร่องรุนแรงพบพื้นที่ใต้กราฟและความเข้มข้นสูงสุดเพิ่มขึ้น 34% และลดลง 27% ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่กลุ่มตัวอย่างมีสุขภาพดี

## เชื้อชาติ

ผู้ป่วยส่วนใหญ่ในการศึกษาทางคลินิกแบบสุ่ม (> 77%) เป็นคนคอเคเซียน จากข้อมูลหลายการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยชาวญี่ปุ่นและชาวจีนมะเร็งต่อมลูกหมาก ไม่พบความแตกต่างทางคลินิกของระดับยาระหว่างประชากร มีข้อมูลไม่เพียงพอที่จะประเมินความแตกต่างที่น่าจะเป็นเกี่ยวกับเภสัชจลนศาสตร์ของการใช้ยา enzalutamide ในเชื้อชาติอื่น

## ผู้สูงอายุ

ไม่มีผลของอายุที่เกี่ยวข้องในทางคลินิกต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา enzalutamide ในกลุ่มประชากร

ผู้สูงอายุที่ถูกรักษาด้วยเภสัชจลนศาสตร์

### 5.3 ข้อมูลความปลอดภัยจากการศึกษาพรีคลินิก

การศึกษา 6 เดือนในหนู transgenic rasH2 mice ยา enzalutamide ไม่แสดงความสามารถในการก่อมะเร็ง (ไม่พบเนื้องอก) ที่ขนาดยาสูงถึง 20 มิลลิกรัม/กิโลกรัมต่อวัน ( $AUC_{24h}$  317 ไมโครกรัม.ชั่วโมง/มิลลิลิตร) ซึ่งเป็นระดับยาในพลาสมาที่ใกล้เคียงกับระดับยาทางคลินิก ( $AUC_{24h}$  322 ไมโครกรัม.ชั่วโมง/มิลลิลิตร) ในผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากระยะแพร่กระจายที่ต่อเนื่องการรักษาด้วยการต้านฮอร์โมนที่ได้รับยา 160 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง หนูแรทที่ได้รับยา enzalutamide โดยการกิน ขนาดยา 10 ถึง 100 มิลลิกรัม/กิโลกรัม เป็นเวลา 2 ปี พบอุบัติการณ์เพิ่มขึ้นของการเกิดเนื้องอก (เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม) ซึ่งถูกพิจารณาว่ามีความสัมพันธ์กับเภสัชวิทยาพื้นฐานของยา enzalutamide อุตุนิการณ์ที่พบคือ thymoma ต, fibroadenoma ในต่อมน้ำนม, และเนื้องอกจากการขยายตัวของเซลล์ Leydig พบในอัณฑะเพศผู้; เนื้องอกจากการขยายตัวของเซลล์ granulosa ในรังไข่พบในเพศเมีย; และ adenoma ใน pars distalis ของต่อม pituitary พบในทั้งสองเพศ นอกจากนี้ยังพบเนื้องอกเยื่อเมือกกระเพาะปัสสาวะ (urothelial papilloma) และมะเร็งกระเพาะปัสสาวะในหนูแรทเพศผู้ที่ได้รับยา 100 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน ซึ่งถูกพิจารณาว่ามีสาเหตุรองจากการระคายเคืองเนื่องมาจากการเพิ่มขึ้นของผลึกปัสสาวะ/นิ่วซึ่งทราบว่าเกิดขึ้นในสัตว์ฟันแทะ โดยทั่วไปเนื้องอกเซลล์ Leydig ในหนูแรทถูกพิจารณาว่าไม่มีความเกี่ยวข้องกับมนุษย์จากประสบการณ์การใช้ยาด้าน androgen ตัวอื่นๆ ยังไม่ทราบแน่ชัดถึงความสัมพันธ์กับมนุษย์ของ thymoma, adenoma ในต่อม pituitary และ fibroadenoma ที่พบหนูแรทจึงไม่สามารถตัดความเป็นไปได้นี้ออกไป ระดับยา (จากค่า  $AUC$ ) ที่พบในการศึกษานี้ของยา enzalutamide และสารเมแทบอลิต์, M1 และ M2 ใน

หนูแรท น้อยกว่าหรือใกล้เคียงกับระดับยาที่พบในผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากที่ได้รับยา enzalutamide ที่ขนาดยาแนะนำ

ยา enzalutamide ไม่เห็นยวนำให้เกิดการกลายพันธุ์ในการตรวจสอบการกลายพันธุ์แบบย้อนกลับได้ในแบคทีเรีย (Ames), ไม่ทำให้เกิดการกลายพันธุ์, ไม่ทำให้เกิดการแตกทำลายของโครโมโซม (clastogenic) ในเซลล์จากสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม, และไม่เป็นพิษต่ออวัยวะจากการศึกษา *in vivo* ในหนู mice ยา enzalutamide ไม่เห็นยวนำให้เกิดอาการพิษจากแสงในเซลล์จากสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมเพาะเลี้ยงยา enzalutamide สามารถทำอันตรายต่อทารกในครรภ์เมื่อใช้ยาในสตรีมีครรภ์จากกลไกการออกฤทธิ์ของยา และพิษต่อตัวอ่อนที่พบในหนู mice ผลการทดสอบที่ไม่ใช่ทางคลินิกจากการศึกษาความเป็นพิษที่เกิดจากการให้ยาซ้ำๆ สอดคล้องกับฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของยา enzalutamide การเจริญพันธุ์ในเพศผู้อาจบกพร่องเมื่อใช้ยา enzalutamide การศึกษาในหนู mice (อายุ 4 สัปดาห์), หนูแรท (อายุ 4 และ 26 สัปดาห์), และสุนัข (อายุ 4, 13, และ 39 สัปดาห์), พบการเปลี่ยนแปลงของอวัยวะสืบพันธุ์ที่สัมพันธ์กับยา enzalutamide คือ ต่อมลูกหมากและท่อเก็บอสุจิมีนํ้าหนักของอวัยวะลดลงและฝ่อ

การศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ในหนูแรทตั้งท้องอายุครรภ์ 14 วัน โดยการรับประทานยา enzalutamide ครั้งเดียว ที่ขนาดยา 30 มิลลิกรัม/กิโลกรัม, พบยา enzalutamide และ/หรือสารเมแทบอลิต์ในตัวอ่อน

ความเข้มข้นสูงสุด ( $C_{max}$ ) ประมาณ 0.3 เท่า เทียบกับความเข้มข้นที่พบในพลาสมาของตัวแม่ (maternal plasma) และพบ 4 ชั่วโมงหลังการให้ยา

หลังการให้ยาโดยการรับประทานครั้งเดียวในหนูแรทกำลังให้นมหลังออกลูก 14 วัน พบยา enzalutamide และ/หรือสารเมแทบอลิต์ในน้ำนม ความเข้มข้นสูงสุด ( $C_{max}$ ) 4 เท่า สูงกว่าความเข้มข้นที่พบในพลาสมา และพบ 4 ชั่วโมงหลังการให้ยา

## 6. รายละเอียดทางเภสัชกรรม

### 6.1 รายการตัวยาไม่สำคัญ

#### สารภายในแคปซูล

Caprylocaproyl macrogolglycerides, Butylhydroxyanisole (E320), Butylhydroxytoluene (E321)

#### เปลือกแคปซูล

Gelatin, Sorbitol sorbitan solution, Glycerol, Titanium dioxide (E171), Purified water

### 6.2 ความไม่เข้ากันของยา

ไม่มีข้อมูล

### 6.3 อายุของยา

ระบุวันสิ้นอายุบนภาชนะบรรจุ

### 6.4 ข้อควรระวังพิเศษในการเก็บยา

เก็บไว้ที่อุณหภูมิต่ำกว่า 30 องศาเซลเซียส

### 6.5 ลักษณะและส่วนประกอบของภาชนะบรรจุ

แผงบลิสเตอร์ (PVC/PCTFE/Aluminium) ในแผงกระดาษแผงละ 28 แคปซูลนิ่ม

บรรจุกล่องละ 112 แคปซูลนิ่ม

### 6.6 คำแนะนำในการใช้ยา

ไม่ควรจับต้องยา Xtandi โดยบุคคลอื่นนอกจากผู้ป่วยหรือผู้ให้การดูแลผู้ป่วย จากกลไกการออกฤทธิ์ของยา และพิษต่อตัวอ่อนที่พบในหนู mice ยา Xtandi อาจเป็นอันตรายต่อการพัฒนาการของตัวอ่อน สตรีมีครรภ์ หรือสตรีที่อาจจะมีครรภ์ไม่ควรจับต้องแคปซูลที่ถูกเปิดหรือถูกทำให้เสียหายโดยไม่สวมอุปกรณ์ป้องกัน เช่น ถุงมือ ดูหัวข้อ 5.3 ข้อมูลความปลอดภัยจากการศึกษาพรีคลินิก ห้ามเคี้ยว ละลาย หรือเปิดแคปซูล

เก็บยาให้พ้นมือเด็ก

## คำเตือน

ยานี้อาจทำให้เกิดอันตรายร้ายแรงได้ ต้องใช้ภายใต้การควบคุมของแพทย์เท่านั้น

## ผลิตโดย :

Catalent Pharma Solutions, LLC

St. Petersburg, FL 33716, USA

## นำเข้าโดย :

บริษัท แอสเทลลิส ฟาร์มา (ไทยแลนด์) จำกัด

กรุงเทพฯ ประเทศไทย

วันที่แก้ไขปรับปรุงเอกสาร: ตุลาคม 2564



## Xtandi™ 40 mg

### 1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Xtandi 40 mg

### 2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each soft capsule contains 40 mg of enzalutamide.

Excipient with known effect:

Each soft capsule contains 57.8 mg of sorbitol.

For the full list of excipients, see section 6.1.

### 3. PHARMACEUTICAL FORM

Soft capsule.

Opaque white to off-white oblong soft gel capsule, printed with “ENZ” in black ink.

### 4. CLINICAL PARTICULARS

#### 4.1 Therapeutic indications

Xtandi is indicated for:

- the treatment of adult men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) (see section 5.1).
- the treatment of adult men with high-risk non-metastatic castration-resistant prostate cancer (CRPC) (see section 5.1).
- the treatment of adult men with metastatic castration-resistant prostate cancer who are asymptomatic or mildly symptomatic after failure of androgen deprivation therapy in whom chemotherapy is not yet clinically indicated (see section 5.1).
- the treatment of adult men with metastatic castration-resistant prostate cancer whose disease has progressed on or after docetaxel therapy.

#### 4.2 Posology and method of administration

Posology

The recommended dose is 160 mg enzalutamide (four 40 mg capsules) as a single oral daily dose.

Medical castration with an LHRH analogue should be continued during treatment of patients not surgically castrated.

If a patient misses taking Xtandi at the usual time, the prescribed dose should be taken as close as possible to the usual time. If a patient misses a dose for a whole day, treatment should be resumed the following day with the usual daily dose.

If a patient experiences a  $\geq$  Grade 3 toxicity or an intolerable adverse reaction, dosing should be withheld for one week or until symptoms improve to  $\leq$  Grade 2, then resumed at the same or a reduced dose (120 mg or 80 mg) if warranted.

#### *Concomitant use with strong CYP2C8 inhibitors*

The concomitant use of strong CYP2C8 inhibitors should be avoided if possible. If patients must be co-administered a strong CYP2C8 inhibitor, the dose of enzalutamide should be reduced to 80 mg once daily. If co-administration of the strong CYP2C8 inhibitor is discontinued, the enzalutamide dose should be returned to the dose used prior to initiation of the strong CYP2C8 inhibitor (see section 4.5).

#### *Elderly*

No dose adjustment is necessary for elderly patients (see sections 5.1 and 5.2).

#### *Hepatic impairment*

No dose adjustment is necessary for patients with mild, moderate, or severe hepatic impairment (Child-Pugh Class A, B or C, respectively) (see section 5.2).

#### *Renal impairment*

No dose adjustment is necessary for patients with mild or moderate renal impairment (see section 5.2). Caution is advised in patients with severe renal impairment or end-stage renal disease (see section 4.4).

#### *Pediatric population*

There is no relevant use of enzalutamide in the pediatric population in the indication of treatment of adult men with castration-resistant prostate cancer and metastatic hormone-sensitive prostate cancer.

#### Method of administration

Xtandi is for oral use. The capsules should be swallowed whole with water, and can be taken with or without food. Do not chew, dissolve or open. Enzalutamide should be taken at approximately the same time every day.

### **4.3 Contraindications**

Hypersensitivity to the active substance(s) or to any of the excipients listed in section 6.1. Women who are or may become pregnant (see sections 4.6 and 6.6).

### **4.4 Special warnings and precautions for use**

#### Risk of seizure

Use of enzalutamide has been associated with events of seizure (see section 4.8). Permanently discontinue Xtandi in patients who develop a seizure during treatment.

#### Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome

There have been rare reports of posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) in patients receiving Xtandi (see section 4.8). PRES is a rare, reversible, neurological disorder which can present with rapidly evolving symptoms including seizure, headache, confusion, blindness, and other visual and neurological disturbances, with or without associated hypertension. A diagnosis of PRES requires confirmation by brain imaging, preferably magnetic resonance imaging (MRI). Discontinuation of Xtandi in patients who develop PRES is recommended.

#### Hypersensitivity

Hypersensitivity reactions manifested by symptoms including, but not limited to, face edema, tongue edema, lip edema, pharyngeal edema, and rash have been observed with enzalutamide (see section 4.8). Advise patients who experience any symptoms of hypersensitivity to discontinue enzalutamide and promptly seek medical care.

#### Concomitant use with other medicinal products

Enzalutamide is a potent enzyme inducer and may lead to loss of efficacy of many commonly used medicinal products (see examples in section 4.5). A review of concomitant medicinal products should therefore be conducted when initiating enzalutamide treatment. Concomitant use of enzalutamide with

medicinal products that are sensitive substrates of many metabolising enzymes or transporters (see section 4.5) should generally be avoided if their therapeutic effect is of large importance to the patient, and if dose adjustments cannot easily be performed based on monitoring of efficacy or plasma concentrations.

Co-administration with warfarin and coumarin-like anticoagulants should be avoided. If Xtandi is co-administered with an anticoagulant metabolised by CYP2C9 (such as warfarin or acenocoumarol), additional International Normalised Ratio (INR) monitoring should be conducted (see section 4.5).

#### Renal impairment

Caution is required in patients with severe renal impairment as enzalutamide has not been studied in this patient population.

#### Recent cardiovascular disease

The phase 3 studies excluded patients with recent myocardial infarction (in the past 6 months) or unstable angina (in the past 3 months), New York Heart Association Class (NYHA) III or IV heart failure except if Left Ventricular Ejection Fraction (LVEF)  $\geq$  45%, bradycardia or uncontrolled hypertension. This should be taken into account if Xtandi is prescribed in these patients.

#### Use with chemotherapy

The safety and efficacy of concomitant use of Xtandi with cytotoxic chemotherapy has not been established. Co-administration of enzalutamide has no clinically relevant effect on the pharmacokinetics of intravenous docetaxel (see section 4.5); however, an increase in the occurrence of docetaxel-induced neutropenia cannot be excluded.

#### Excipients

Xtandi contains sorbitol (E420). Patients with rare hereditary problems of fructose intolerance should not take this medicinal product.

### **4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction**

#### Potential for other medicinal products to affect enzalutamide exposures

##### *CYP2C8 inhibitors*

In a drug-drug interaction study in healthy volunteers, a single 160 mg oral dose of enzalutamide was administered alone or after multiple oral doses of gemfibrozil (strong CYP2C8 inhibitor). Gemfibrozil increased the AUC<sub>0-inf</sub> of enzalutamide plus N-desmethyl enzalutamide by 2.2-fold with minimal effect on C<sub>max</sub>. Co-administration of enzalutamide with strong CYP2C8 inhibitors (e.g. gemfibrozil) should be avoided if possible.

##### *CYP3A4 inhibitors*

In a drug-drug interaction study in healthy volunteers, a single 160 mg oral dose of enzalutamide was administered alone or after multiple oral doses of itraconazole (strong CYP3A4 inhibitor). Itraconazole increased the AUC<sub>0-inf</sub> of enzalutamide plus N-desmethyl enzalutamide by 1.3-fold with no effect on C<sub>max</sub>. No dose adjustment is necessary when enzalutamide is co-administered with inhibitors of CYP3A4.

##### *CYP2C8 and CYP3A4 inducers*

In a drug-drug interaction study in healthy volunteers, a single 160 mg oral dose of enzalutamide was administered alone or after multiple oral doses of rifampin (moderate CYP2C8 and strong CYP3A4 inducer). Rifampin decreased the AUC<sub>0-inf</sub> of enzalutamide plus N-desmethyl enzalutamide by 37% with no effect on C<sub>max</sub>. No dose adjustment is necessary when enzalutamide is co-administered with inducers of CYP2C8 or CYP3A4.

## Potential for enzalutamide to affect exposures to other medicinal products

### *Enzyme induction*

Enzalutamide is a potent enzyme inducer and increases the synthesis of many enzymes and transporters; therefore, interaction with many common medicinal products that are substrates of enzymes or transporters is expected. The reduction in plasma concentrations can be substantial, and lead to lost or reduced clinical effect. There is also a risk of increased formation of active metabolites. Enzymes that may be induced include CYP3A in the liver and gut, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, and uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase (UGTs - glucuronide conjugating enzymes). The transport protein P-gp may also be induced, and probably other transporters as well, e.g. multidrug resistance-associated protein 2 (MRP2), breast cancer resistance protein (BCRP) and the organic anion transporting polypeptide 1B1 (OATP1B1).

*In vivo* studies have shown that enzalutamide is a strong inducer of CYP3A4 and a moderate inducer of CYP2C9 and CYP2C19. Co-administration of enzalutamide (160 mg once daily) with single oral doses of sensitive CYP substrates in prostate cancer patients resulted in an 86% decrease in the AUC of midazolam (CYP3A4 substrate), a 56% decrease in the AUC of S-warfarin (CYP2C9 substrate), and a 70% decrease in the AUC of omeprazole (CYP2C19 substrate). UGT1A1 may have been induced as well. In a clinical study in patients with metastatic CRPC, Xtandi (160 mg once daily) had no clinically relevant effect on the pharmacokinetics of intravenously administered docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup> by infusion every 3 weeks). The AUC of docetaxel decreased by 12% [geometric mean ratio (GMR) = 0.882 (90% CI: 0.767, 1.02)] while C<sub>max</sub> decreased by 4% [GMR = 0.963 (90% CI: 0.834, 1.11)].

Interactions with certain medicinal products that are eliminated through metabolism or active transport are expected. If their therapeutic effect is of large importance to the patient, and dose adjustments are not easily performed based on monitoring of efficacy or plasma concentrations, these medicinal products are to be avoided or used with caution. The risk for liver injury after paracetamol administration is suspected to be higher in patients concomitantly treated with enzyme inducers.

Groups of medicinal products that can be affected include, but are not limited to:

- Analgesics (e.g. fentanyl, tramadol)
- Antibiotics (e.g. clarithromycin, doxycycline)
- Anticancer agents (e.g. cabazitaxel)
- Antiepileptics (e.g. carbamazepine, clonazepam, phenytoin, primidone, valproic acid)
- Antipsychotics (e.g. haloperidol)
- Antithrombotics (e.g. acenocoumarol, warfarin, clopidogrel)
- Betablockers (e.g. bisoprolol, propranolol)
- Calcium channel blockers (e.g. diltiazem, felodipine, nifedipine, verapamil)
- Cardiac glycosides (e.g. digoxin)
- Corticosteroids (e.g. dexamethasone, prednisolone)
- HIV antivirals (e.g. indinavir, ritonavir)
- Hypnotics (e.g. diazepam, midazolam, zolpidem)
- Immunosuppressives (e.g. tacrolimus)
- Proton pump inhibitors (e.g. omeprazole)
- Statins metabolized by CYP3A4 (e.g. atorvastatin, simvastatin)
- Thyroid agents (e.g. levothyroxine)

The full induction potential of enzalutamide may not occur until approximately 1 month after the start of treatment, when steady-state plasma concentrations of enzalutamide are reached, although some induction effects may be apparent earlier. Patients taking medicinal products that are substrates of CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, or UGT1A1 should be evaluated for possible loss of pharmacological effects (or increase in effects in cases where active metabolites are formed) during the first month of enzalutamide treatment, and dose adjustment should be considered as appropriate. In consideration of the long half-life of enzalutamide (5.8 days, see section 5.2), effects on enzymes may

persist for one month or longer after stopping enzalutamide. A gradual dose reduction of the concomitant medicinal product may be necessary when stopping enzalutamide treatment.

#### *CYP1A2, CYP2C8 substrates*

Enzalutamide (160 mg once daily) did not cause a clinically relevant change in the AUC or  $C_{max}$  of caffeine (CYP1A2 substrate) or pioglitazone (CYP2C8 substrate). The AUC of pioglitazone increased by 20% while  $C_{max}$  decreased by 18%. The AUC and  $C_{max}$  of caffeine decreased by 11% and 4%, respectively. No dose adjustment is indicated when a CYP1A2 or CYP2C8 substrate is co-administered with enzalutamide.

#### *P-gp substrates*

*In vitro* data indicate that enzalutamide may be an inhibitor of the efflux transporter P-gp. The effect of enzalutamide on P-gp substrates has not been evaluated *in vivo*; however, under conditions of clinical use, enzalutamide may be an inducer of P-gp via activation of the nuclear pregnane receptor (PXR). Medicinal products with a narrow therapeutic range that are substrates for P-gp (e.g. colchicine, dabigatran etexilate, digoxin) should be used with caution when administered concomitantly with enzalutamide and may require dose adjustment to maintain optimal plasma concentrations.

#### *BCRP, MRP2, OAT3 and OCT1 substrates*

Based on *in vitro* data, inhibition of BCRP and MRP2 (in the intestine), as well as organic anion transporter 3 (OAT3) and organic cation transporter 1 (OCT1) (systemically) cannot be excluded. Theoretically, induction of these transporters is also possible, and the net effect is presently unknown.

#### Effect of food on enzalutamide exposures

Food has no clinically significant effect on the extent of exposure to enzalutamide. In clinical trials, Xtandi was administered without regard to food.

## **4.6 Fertility, pregnancy and lactation**

### Women of childbearing potential

There are no human data on the use of Xtandi in pregnancy and this medicinal product is not for use in women of childbearing potential. This medicine may cause harm to the unborn child or potential loss of pregnancy if taken by women who are pregnant (see sections 4.3, 5.3, and 6.6).

### Contraception in males and females

It is not known whether enzalutamide or its metabolites are present in semen. A condom is required during and for 3 months after treatment with enzalutamide if the patient is engaged in sexual activity with a pregnant woman. If the patient engages in sexual intercourse with a woman of childbearing potential, a condom and another form of birth control must be used during and for 3 months after treatment. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3).

### Pregnancy

Enzalutamide is contraindicated for use in pregnant women because the drug can cause fetal harm and potential loss of pregnancy. Enzalutamide is not indicated for use in females. There are no human data on the use of enzalutamide in pregnant women. In animal reproduction studies, oral administration of enzalutamide in pregnant mice during organogenesis caused adverse developmental effects at doses lower than the maximum recommended human dose (see sections 4.3, 5.3 and 6.6).

### Breast-feeding

Enzalutamide is not indicated for use in females. There is no information available on the presence of enzalutamide in human milk, the effects of the drug on the breastfed infant, or the effects of the drug on milk production. Enzalutamide and/or its metabolites were present in milk of lactating rats (see section 5.3).

### Fertility

Animal studies showed that enzalutamide affected the reproductive system in male rats and dogs (see section 5.3).

#### 4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed. However, there are some adverse events (such as seizure, amnesia, fatigue, memory impairment, cognitive disorder, and disturbance in attention) associated with this product that may affect some patients' ability to drive or operate machinery (see sections 4.4 and 4.8).

#### 4.8 Undesirable effects

##### Summary of the safety profile

The most common adverse reactions are asthenia/fatigue, hot flush, hypertension, fracture and fall. Other important adverse reactions include cognitive disorder and neutropenia.

Seizure occurred in 0.5% of enzalutamide-treated patients, 0.1% of placebo-treated patients, and 0.3% in bicalutamide-treated patients.

Rare cases of posterior reversible encephalopathy syndrome have been reported in enzalutamide-treated patients (see section 4.4).

##### Tabulated summary of adverse reactions

Adverse reactions observed during clinical studies are listed below by frequency category. Frequency categories are defined as follows: very common ( $\geq 1/10$ ); common ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ); uncommon ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1,000$ ); very rare ( $< 1/10,000$ ); not known (cannot be estimated from the available data).

**Table 1: Adverse reactions identified in controlled clinical trials and post-marketing**

MedDRA System organ class	very common	common	uncommon	not known*
Blood and lymphatic system disorders			leucopenia, neutropenia	
Cardiac disorders		ischemic heart disease <sup>†</sup>		
General disorders	asthenia, fatigue			
Immune system disorders				face edema**, tongue edema***, lip edema****, pharyngeal edema
Psychiatric disorders		anxiety	visual hallucination	
Nervous system disorders		headache, memory impairment, amnesia, disturbance in attention, dysgeusia, restless legs syndrome	cognitive disorder, seizure <sup>‡</sup>	posterior reversible encephalopathy syndrome
Reproductive system and breast disorder		gynaecomastia		

Vascular disorders	hot flush, hypertension			
Skin and subcutaneous tissue disorders		dry skin, pruritus		rash, severe skin reactions <sup>§</sup>
Musculoskeletal and connective tissue disorders	fracture <sup>‡</sup>			
Injury, poisoning and procedural complications	fall			
Gastrointestinal disorders				nausea, vomiting, diarrhea

\* Spontaneous reports from post-marketing experience.

\*\* Includes events of face edema and swelling face.

\*\*\* Includes events of swollen tongue and tongue edema.

\*\*\*\* Includes events of lip swelling and lip edema.

¥ As evaluated by narrow SMQs of ‘Convulsions’ including convulsion, grand mal convulsion, complex partial seizures, partial seizures, and status epilepticus. This includes rare cases of seizure with complications leading to death.

† As evaluated by narrow SMQs of ‘Myocardial Infarction’ and ‘Other Ischemic Heart Disease’ including the following preferred terms observed in at least two patients in randomized placebo-controlled phase 3 studies: angina pectoris, coronary artery disease, myocardial infarctions, acute myocardial infarction, acute coronary syndrome, angina unstable, myocardial ischaemia, and arteriosclerosis coronary artery.

‡ Includes all preferred terms with the word ‘fracture’ in bones.

§ As evaluated by narrow SMQ of ‘Severe Cutaneous Adverse Reactions’. Acute generalized exanthematous pustulosis, dermatitis bullous, dermatitis exfoliative generalized, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, erythema multiforme, exfoliative rash, Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN), and toxic skin eruption have been reported in post-marketing cases.

### Description of selected adverse reactions

#### *Seizures*

In controlled clinical studies, 22 patients (0.5%) experienced a seizure out of 4168 patients treated with a daily dose of 160 mg enzalutamide, whereas three patients (0.1%) receiving placebo and one patient (0.3%) receiving bicalutamide, experienced a seizure. Dose appears to be an important predictor of the risk of seizure, as reflected by preclinical data, and data from a dose-escalation study. In the controlled clinical studies, patients with prior seizure or risk factors for seizure were excluded.

In the 9785-CL-0403 (UPWARD) single-arm trial to assess incidence of seizure in patients with predisposing factors for seizure (whereof 1.6% had a history of seizures), 8 of 366 (2.2%) patients treated with enzalutamide experienced a seizure. The median duration of treatment was 9.3 months.

The mechanism by which enzalutamide may lower the seizure threshold is not known but could be related to data from *in vitro* studies showing that enzalutamide and its active metabolite bind to and can inhibit the activity of the GABA-gated chloride channel.

#### *Ischemic Heart Disease*

In randomized placebo-controlled clinical studies, ischemic heart disease occurred in 3.7% of patients treated with enzalutamide plus ADT compared to 1.5 % patients treated with placebo plus ADT.

### **4.9 Overdose**

There is no antidote for enzalutamide. In the event of an overdose, treatment with enzalutamide should be stopped and general supportive measures initiated taking into consideration the half-life of 5.8 days. Patients may be at increased risk of seizures following an overdose.

## **5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES**

### **5.1 Pharmacodynamic properties**

Pharmacotherapeutic group: hormone antagonists and related agents, anti-androgens, ATC code: L02BB04

#### Mechanism of action

Prostate cancer is known to be androgen sensitive and responds to inhibition of androgen receptor signalling. Despite low or even undetectable levels of serum androgen, androgen receptor signalling continues to promote disease progression. Stimulation of tumour cell growth via the androgen receptor requires nuclear localization and DNA binding. Enzalutamide is a potent androgen receptor signalling inhibitor that blocks several steps in the androgen receptor signalling pathway. Enzalutamide competitively inhibits androgen binding to androgen receptors, and consequently; inhibits nuclear translocation of activated receptors and inhibits the association of the activated androgen receptor with DNA even in the setting of androgen receptor overexpression and in prostate cancer cells resistant to anti-androgens. Enzalutamide treatment decreases the growth of prostate cancer cells and can induce cancer cell death and tumour regression. In preclinical studies enzalutamide lacks androgen receptor agonist activity.

#### Pharmacodynamic effects

In a phase 3 clinical trial (AFFIRM) of patients who failed prior chemotherapy with docetaxel, 54% of patients treated with enzalutamide, versus 1.5% of patients who received placebo, had at least a 50% decline from baseline in PSA levels.

In another phase 3 clinical trial (PREVAIL) in chemo-naïve patients, patients receiving enzalutamide demonstrated a significantly higher total PSA response rate (defined as a  $\geq 50\%$  reduction from baseline), compared with patients receiving placebo, 78.0% versus 3.5% (difference = 74.5%,  $p < 0.0001$ ).

In a phase 2 clinical trial (TERRAIN) in chemo-naïve patients, patients receiving enzalutamide demonstrated a significantly higher total PSA response rate (defined as a  $\geq 50\%$  reduction from baseline), compared with patients receiving bicalutamide, 82.1% versus 20.9% (difference = 61.2%,  $p < 0.0001$ ).

In the MDV3100-09 clinical trial (STRIVE) of non-metastatic and metastatic CRPC, patients receiving enzalutamide demonstrated a significantly higher total confirmed PSA response rate (defined as a  $\geq 50\%$  reduction from baseline) compared with patients receiving bicalutamide, 81.3% versus 31.3% (difference = 50.0%,  $p < 0.0001$ ).

In the MDV3100-14 clinical trial (PROSPER) of non-metastatic CRPC, patients receiving enzalutamide demonstrated a significantly higher confirmed PSA response rate (defined as a  $\geq 50\%$

reduction from baseline), compared with patients receiving placebo, 76.3% versus 2.4% (difference = 73.9%,  $p < 0.0001$ ).

### Clinical efficacy and safety

Efficacy of enzalutamide was established in three randomized placebo-controlled multicentre phase 3 clinical studies [MDV3100-14 (PROSPER), CRPC2 (AFFIRM), MDV3100-03 (PREVAIL)] of patients with progressive metastatic prostate cancer who had disease progression on androgen deprivation therapy [luteinising hormone-releasing hormone (LHRH) analogue or after bilateral orchiectomy]. The PREVAIL study enrolled metastatic CRPC chemotherapy-naïve patients; whereas the AFFIRM study enrolled metastatic CRPC patients who had received prior docetaxel; and the PROSPER study enrolled patients with non-metastatic CRPC. Additionally, efficacy in patients with mHSPC was also established in one randomized, placebo-controlled multicentre phase 3 clinical study [9785-CL-0335 (ARCHES)]. All patients continued on a LHRH analogue or had bilateral orchiectomy.

In the active treatment arm, Xtandi was administered orally at a dose of 160 mg daily. In the four clinical studies (ARCHES, PROSPER, AFFIRM and PREVAIL), patients received placebo in the control arm and patients were allowed, but not required, to take prednisone (maximum daily dose allowed was 10 mg prednisone or equivalent).

Changes in PSA serum concentration independently do not always predict clinical benefit. Therefore, in the four studies it was recommended that patients be maintained on their study treatments until discontinuation criteria were met as specified below for each study.

#### *9785-CL-0335 (ARCHES) Study (patients with metastatic HSPC)*

The ARCHES study enrolled 1150 patients with mHSPC randomized 1:1 to receive treatment with enzalutamide plus ADT or placebo plus ADT (ADT defined as LHRH analogue or bilateral orchiectomy). Patients received enzalutamide at 160 mg once daily (N = 574) or placebo (N = 576). The demographic and baseline characteristics were well balanced between the two treatment groups. The median age at randomization was 70 years in both treatment groups. Most patients in the total population were Caucasian (80.5%); 13.5% were Asian and 1.4% were Black. The Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) score was 0 for 78% of patients and 1 for 22% of patients at study entry.

Radiographic progression-free survival (rPFS), based on independent central review, was the primary endpoint defined as the time from randomization to the first objective evidence of radiographic disease progression or death (due to any cause from time of randomization up until 24 weeks from study drug discontinuation), whichever occurred first. Key secondary efficacy endpoints assessed in the study were time to PSA progression, time to start of new antineoplastic therapy, PSA undetectable rate (decline to  $< 0.2 \mu\text{g/L}$ ), objective response rate (RECIST 1.1) based on independent review, and overall survival. See Table 2 below.

Enzalutamide demonstrated a statistically significant 61% reduction in the risk of an rPFS event compared to placebo [HR = 0.39 (95% CI: 0.30, 0.50);  $p < 0.0001$ ]. The median time to an rPFS event was not reached in the enzalutamide arm and was 19.0 months (95% CI: 16.6, 22.2) in the placebo arm.

**Table 2: Summary of efficacy results in patients treated with either enzalutamide or placebo in the ARCHES study (intent-to-treat analysis)**

	<b>Enzalutamide plus ADT (N = 574)</b>	<b>Placebo plus ADT (N = 576)</b>
<b>Primary Endpoint</b>		
<b>Radiographic Progression-free Survival</b>		
Number of events (%)	91 (15.9)	201 (34.9)
Median, months (95% CI) <sup>†</sup>	NR	19.0 (16.6, 22.2)

Hazard ratio (95% CI) <sup>2</sup>	0.39 (0.30, 0.50)	
P-value <sup>2</sup>	p < 0.0001	
<b>Selected Secondary Endpoints</b>		
<b>Time to PSA Progression<sup>3</sup></b>		
Number of events (%)	45 (7.8)	189 (32.8)
Median, months (95% CI)	NR	NR (16.6, NR)
Hazard ratio (95% CI) <sup>2</sup>	0.19 (0.13, 0.26)	
P-value <sup>2</sup>	p < 0.0001	
<b>Time to Start of New Antineoplastic Therapy</b>		
Number of events (%)	46 (8.0)	133 (23.1)
Median, months (95% CI) <sup>2</sup>	30.2 (NR, NR) <sup>4</sup>	NR (21.1, NR)
Hazard ratio (95% CI) <sup>2</sup>	0.28 (0.20, 0.40)	
P-value <sup>2</sup>	p < 0.0001	
<b>PSA Undetectable Rates</b>		
Patients with PSA detectable at baseline	511	506
Patients with PSA undetectable at baseline	63	70
Undetectable PSA during treatment period	348/511 (68.1)	89/506 (17.6)
95% CI for rate	(63.9, 72.1)	(14.4, 21.2)
Difference in rate (95% CI) <sup>2</sup>	50.5% (45.3, 55.7)	
P-value	p < 0.0001	
<b>Objective Response Rate</b>		
Patients with measurable disease at baseline, n	177	182
Number of events (%)	147 (83.1)	116 (63.7)
95% CI for rate	(76.7, 88.3)	(56.3, 70.7)
Difference in rate (95% CI) <sup>2</sup>	19.3% (10.4, 28.2)	
P-value	p < 0.0001	

NR = Not reached

1. Calculated using Brookmeyer and Crowley method.
2. Stratified by volume of disease (low vs high) and prior docetaxel use (yes or no).
3. PSA progression was defined as a  $\geq 25\%$  increase and an absolute increase of  $\geq 2$   $\mu\text{g/L}$  above nadir.
4. While an estimate of the median time was provided for the enzalutamide plus ADT arm (30.2 months), this estimate was not reliable as it resulted from an event observed in the only remaining patient at risk at approximately 30 months, leading to a vertical drop at the end of the Kaplan-Meier curve.

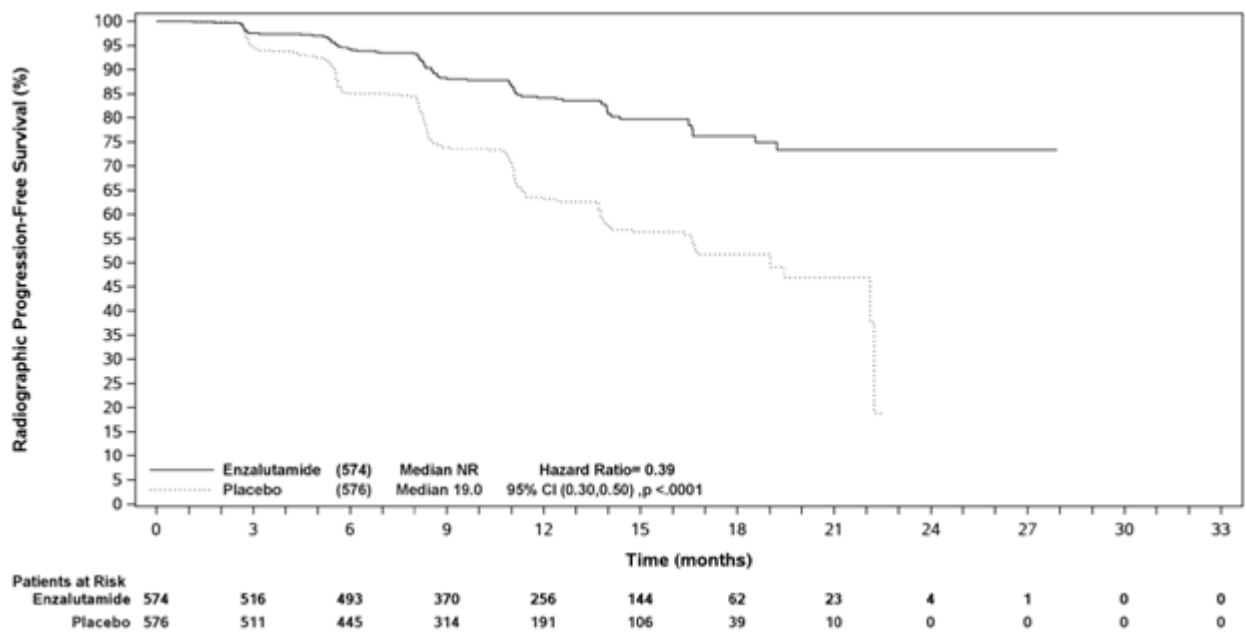


Figure 1: Kaplan-Meier curve of rPFS in ARCHES study (intent-to-treat analysis)

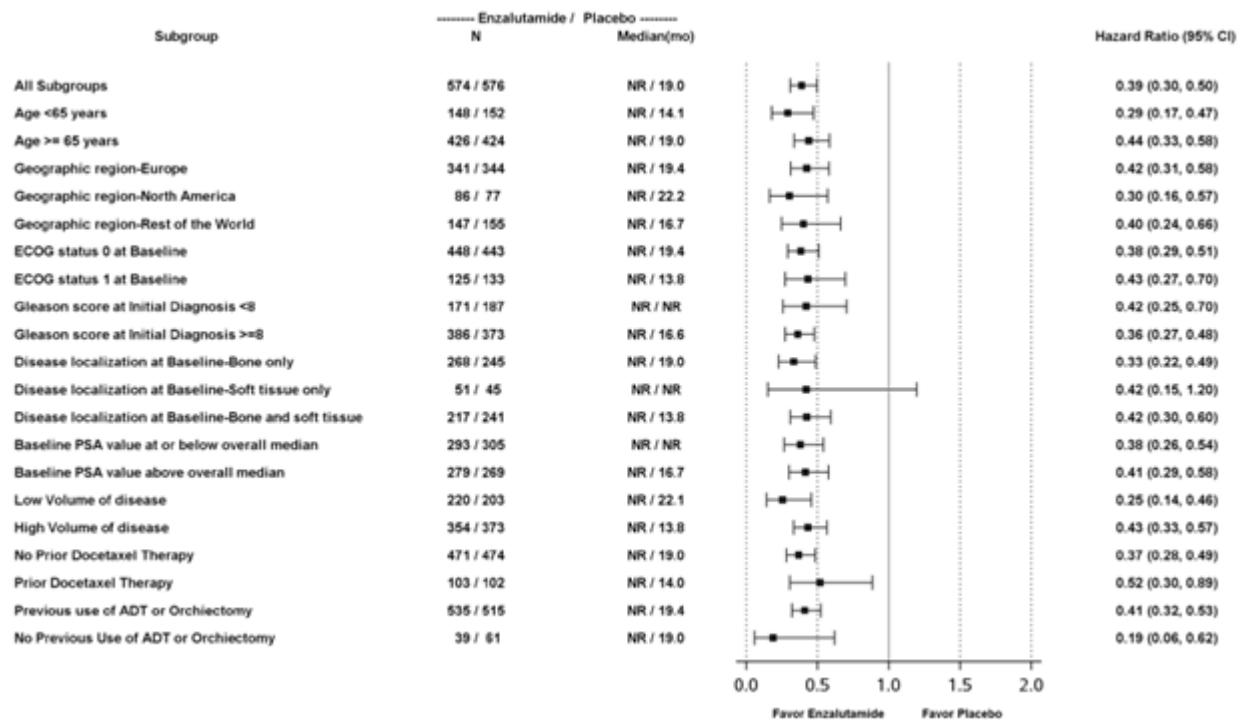


Figure 2: Forest plot of rPFS by pre-specified subgroup in ARCHES (intent-to-treat analysis)

Enzalutamide demonstrated a statistically significant 81.0% reduction in the risk of PSA progression compared with placebo [HR = 0.19 (95% CI: 0.13, 0.26);  $p < 0.0001$ ]. The median time to PSA progression (95% CI) was not reached for enzalutamide or placebo.

Enzalutamide demonstrated a statistically significant 72% reduction in risk of initiation of a new antineoplastic therapy compared to placebo [HR = 0.28 (95% CI: 0.20, 0.40);  $p < 0.0001$ ].

Enzalutamide significantly increased the rate of a PSA decline to an undetectable level ( $< 0.2 \mu\text{g/L}$ ) compared to treatment with placebo. The PSA undetectable rate was 68.1% for enzalutamide and 17.6% for placebo. The rate difference is statistically significant [50.5% (95% CI: 45.3, 55.7);  $p < 0.0001$ ].

The objective response rate (calculated as percentage of patients with measurable disease at baseline who achieved a complete or partial response in their soft tissue disease) was 83.1% for patients in the enzalutamide treatment arm and 63.7% in the placebo arm. Enzalutamide demonstrated a statistically significant 19.3% improvement in objective response rate compared to placebo.

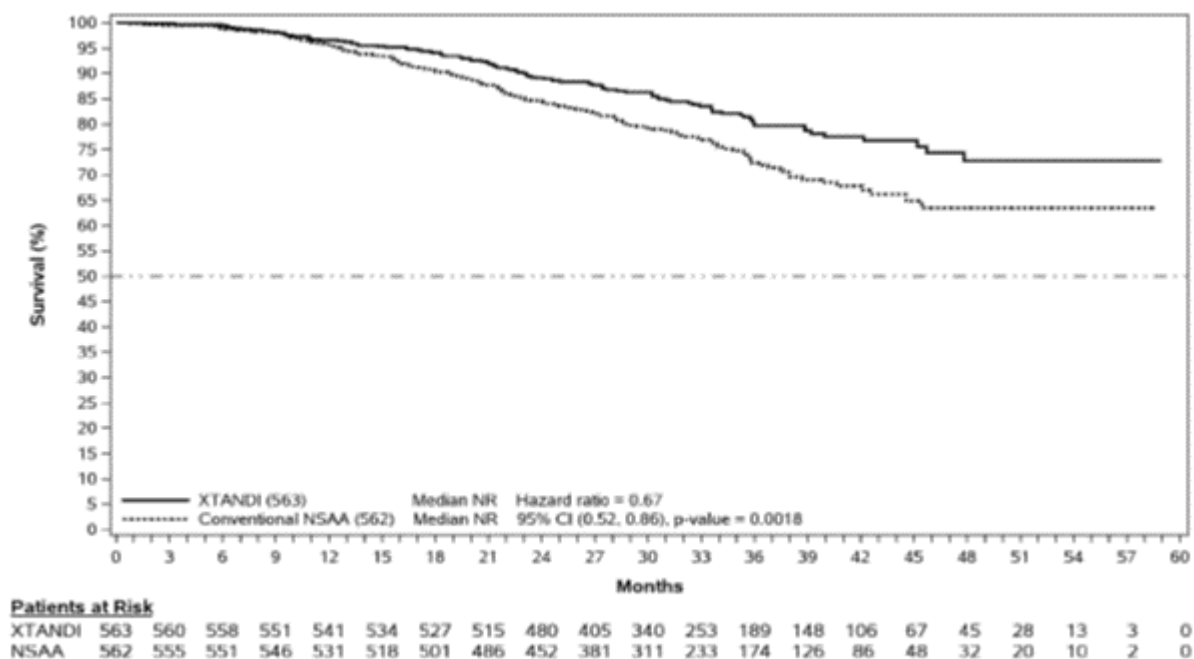
The first pre-specified interim analysis for overall survival was conducted at the time of the rPFS analysis. At the time of the first interim analysis, overall survival data were not mature and did not show a statistically significant difference in patients treated with enzalutamide compared to placebo [HR = 0.81 (95% CI: 0.53, 1.25), p = 0.3361]. The median overall survival was not reached in either treatment group.

*ANZUP 1304 (ENZAMET) Study (patients with metastatic HSPC)*

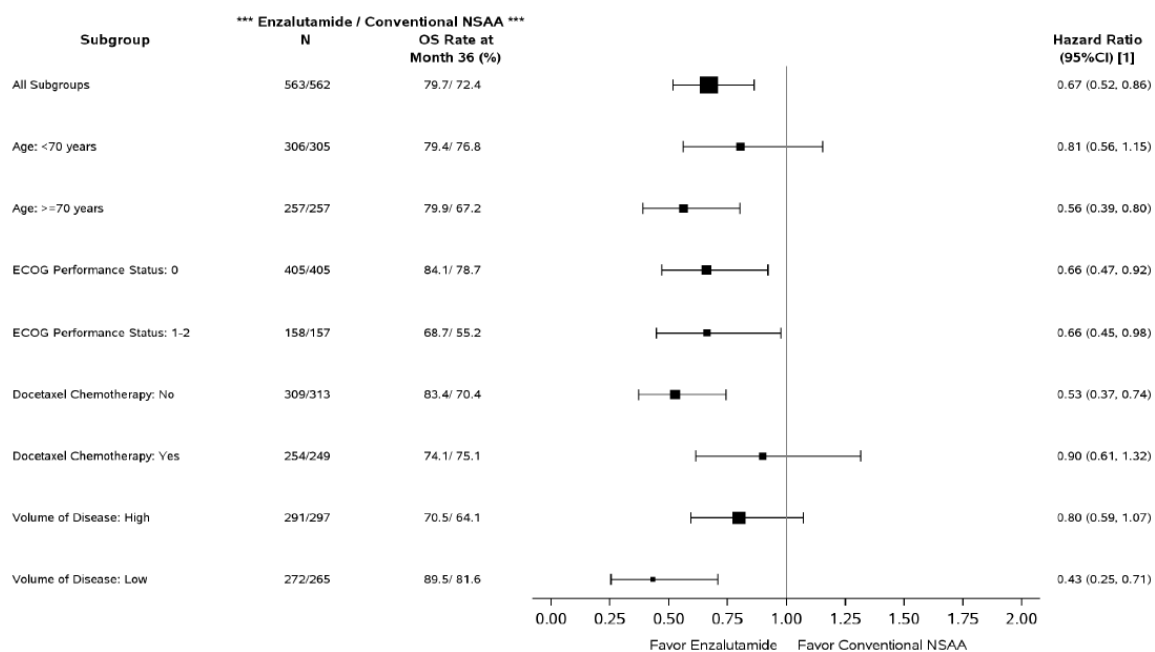
The ENZAMET study enrolled 1125 patients with mHSPC randomized 1:1 to receive treatment orally once daily with enzalutamide 160 mg (N=563) or nonsteroidal anti-androgen (NSAA, N=562). All patients in the trial received an LHRH analog or had a prior bilateral orchiectomy. Patients were stratified by volume of disease (low vs high), concomitant antiresorptive therapy (yes vs no), comorbidities (ACE-27: 0 to 1 vs 2 to 3) and planned use of a total of 6 cycles of docetaxel, of which 0-2 cycles were allowed before randomization (yes vs no). Patients were required to have confirmation of metastatic prostate cancer by positive bone scan or metastatic lesions on CT or MRI scan. Patients continued treatment until evidence of clinical progression via CT, MRI or whole body bone scan.

The following patient demographics and baseline characteristics were balanced between the two treatment arms. The median age at randomization was 69 years in the enzalutamide group and 68 years in the NSAA group (treated with bicalutamide, nilutamide, or flutamide). The majority of patients had an ECOG performance status score of 0 (72%) and a Gleason score of  $\geq 8$  (58%). Forty-eight percent (48%) of patients had a low volume of disease and 52% of patients had a high volume of disease. High volume of disease is defined as metastases involving the viscera or, in the absence of visceral lesions, there must be 4 or more bone lesions, at least 1 of which must be in a bony structure beyond the vertebral column and pelvic bone. Ten percent (10%) of patients had concomitant antiresorptive therapy; 75% had no or mild comorbidities (ACE-27 score of 0 to 1) and 45% had a total of 6 cycles of docetaxel, of which 0-2 cycles were allowed before randomization.

At the time of analysis, median follow-up for OS was 33.8 months. The interim analysis demonstrated a statistically significant 33% reduction in the risk of death for patients treated with enzalutamide compared to conventional NSAA treatment [HR of 0.67 (95% CI: 0.52, 0.86; p = 0.0018)].



**Figure 3: Kaplan-Meier curves of overall survival in the ENZAMET study (intent-to-treat analysis)**



**Figure 4: Forest plot of overall survival in the ENZAMET study (intent-to-treat analysis)**

*MDV3100-14 (PROSPER) study (patients with non-metastatic CRPC)*

The PROSPER study enrolled 1401 patients with asymptomatic, high-risk non-metastatic CRPC who continued on androgen deprivation therapy (ADT; defined as LHRH analogue or prior bilateral orchiectomy). Patients were required to have a PSA doubling time ≤ 10 months, PSA ≥ 2 ng/mL, and confirmation of non-metastatic disease by blinded independent central review (BICR).

Patients with a history of mild to moderate heart failure (NYHA Class I or II), and patients taking medicinal products associated with lowering the seizure threshold were allowed. Patients were excluded with a previous history of seizure, a condition that might predispose them to seizure, or

certain prior treatments for prostate cancer (i.e., chemotherapy, ketoconazole, abiraterone acetate, aminoglutethimide and/or enzalutamide).

Patients were randomized 2:1 to receive either enzalutamide at a dose of 160 mg once daily (N = 933) or placebo (N = 468). Patients were stratified by Prostate Specific Antigen (PSA) Doubling Time (PSADT) (< 6 months or ≥ 6 months) and the use of bone-targeting agents (yes or no).

The demographic and baseline characteristics were well-balanced between the two treatment arms. The median age at randomization was 74 years in the enzalutamide arm and 73 years in the placebo arm. Most patients (approximately 71%) in the study were Caucasian; 16% were Asian and 2% were Black. Eighty-one percent (81%) of patients had an ECOG performance status score of 0 and 19% patients had an ECOG performance status of 1.

Metastasis-free survival (MFS) was the primary endpoint defined as the time from randomization to radiographic progression or death within 112 days of treatment discontinuation without evidence of radiographic progression, whichever occurred first. Key secondary endpoints assessed in the study were time to PSA progression, time to first use of new antineoplastic therapy (TTA), overall survival (OS). Additional secondary endpoints included time to first use of cytotoxic chemotherapy and chemotherapy-free survival. See results below (Table 3).

Enzalutamide demonstrated a statistically significant 71% reduction in the relative risk of radiographic progression or death compared to placebo [HR = 0.29 (95% CI: 0.24, 0.35), p < 0.0001]. Median MFS was 36.6 months (95% CI: 33.1, NR) on the enzalutamide arm versus 14.7 months (95% CI: 14.2, 15.0) on the placebo arm. Consistent MFS results were also observed in all pre-specified patient sub-groups including PSADT (< 6 months or ≥ 6 months), demographic region (North America, Europe, rest of world), age (< 75 or ≥ 75), use of a prior bone-targeting agent (yes or no).

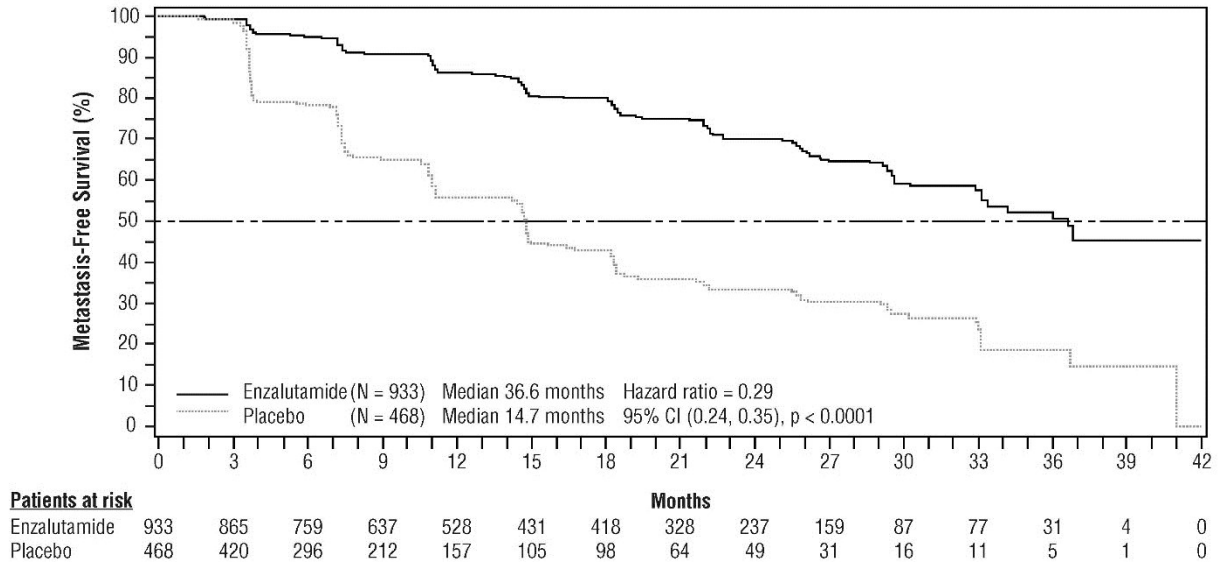
**Table 3: Summary of efficacy results in the PROSPER study (intent-to-treat analysis)**

	<b>Enzalutamide N = 933</b>	<b>Placebo N = 468</b>
<b>Primary Endpoint</b>		
<b>Metastasis-free survival</b>		
Number of Events (%)	219 (23.5)	228 (48.7)
Median, months (95% CI) <sup>1</sup>	36.6 (33.1, NR)	14.7 (14.2, 15.0)
Hazard Ratio (95% CI) <sup>2</sup>	0.29 (0.24, 0.35)	
P-value <sup>3</sup>	p < 0.0001	
<b>Key Secondary Efficacy Endpoints</b>		
<b>Overall Survival<sup>4</sup></b>		
Number of Events (%)	288 (30.9)	178 (38.0)
Median, months (95% CI) <sup>1</sup>	67.0 (64.0, NR)	56.3 (54.4, 63.0)
Hazard Ratio (95% CI) <sup>2</sup>	0.734 (0.608, 0.885)	
P-value <sup>3</sup>	p = 0.0011	
<b>Time to PSA progression</b>		
Number of Events (%)	208 (22.3)	324 (69.2)
Median, months (95% CI) <sup>1</sup>	37.2 (33.1, NR)	3.9 (3.8, 4.0)
Hazard Ratio (95% CI) <sup>2</sup>	0.07 (0.05, 0.08)	
P-value <sup>3</sup>	p < 0.0001	
<b>Time to first use of new antineoplastic therapy</b>		
Number of Events (%)	142 (15.2)	226 (48.3)
Median, months (95% CI) <sup>1</sup>	39.6 (37.7, NR)	17.7 (16.2, 19.7)
Hazard Ratio (95% CI) <sup>2</sup>	0.21 (0.17, 0.26)	
P-value <sup>3</sup>	p < 0.0001	

NR = Not reached.

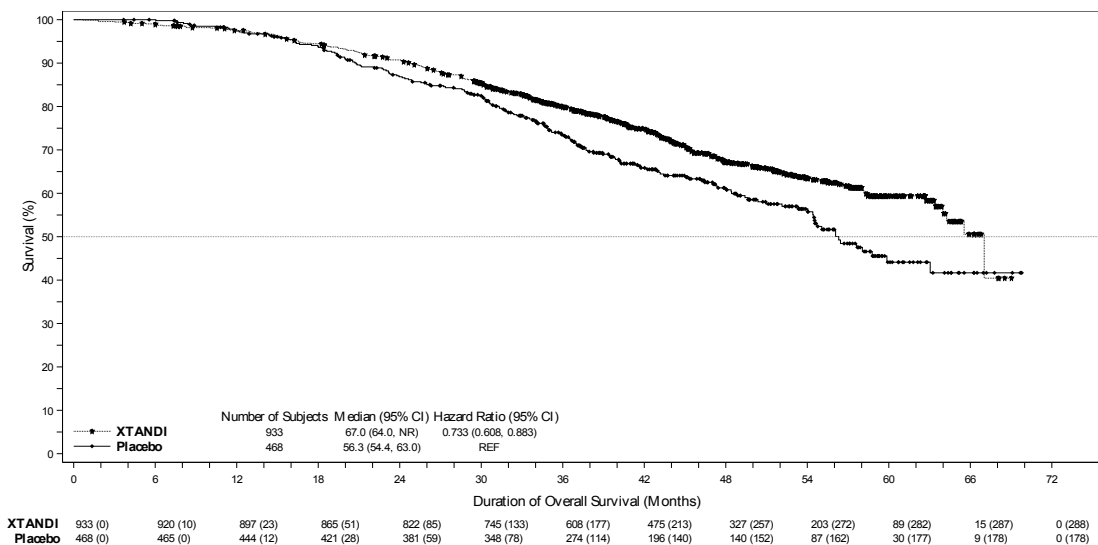
1. Based on Kaplan-Meier estimates.

- HR is based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by PSA doubling time and prior or concurrent use of a bone targeting agent. The HR is relative to placebo with < 1 favouring enzalutamide.
- P-value is based on a stratified log-rank test by PSA doubling time (< 6 months, ≥ 6 months) and prior or concurrent use of a bone targeting agent (yes, no).
- Based upon a prespecified interim analysis with data cutoff date of 15 Oct 2019.



**Figure 5: Kaplan-Meier Curves of metastasis-free survival in the PROSPER study (intent-to-treat analysis)**

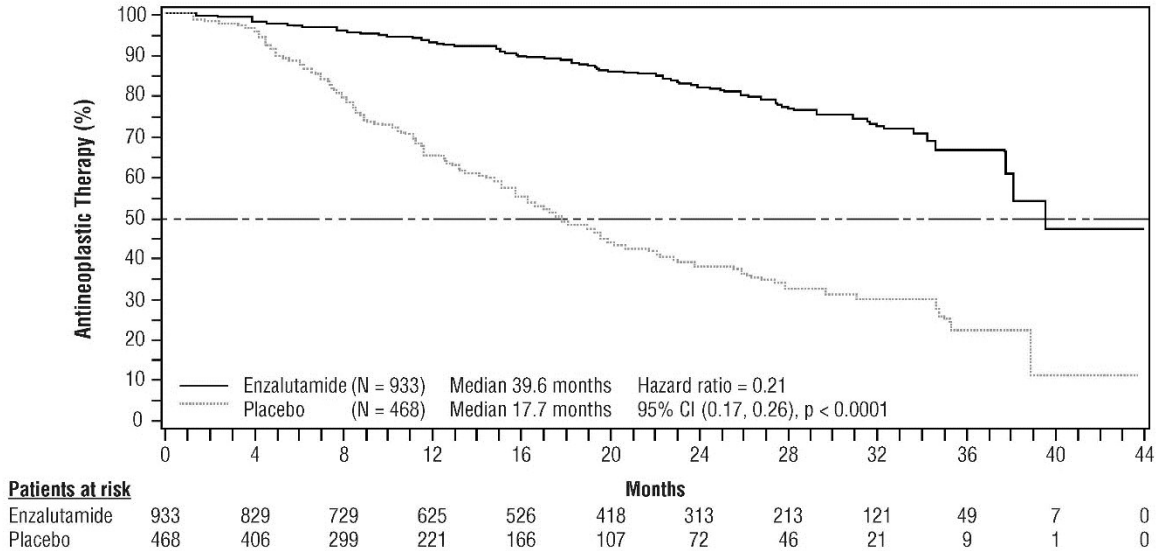
At the final analysis for overall survival, conducted when 466 deaths were observed, a statistically significant improvement in overall survival was demonstrated in patients randomized to receive enzalutamide compared with patients randomized to receive placebo with a 26.6% reduction in risk of death [hazard ratio (HR) = 0.734, (95% CI: 0.608; 0.885), p = 0.0011]. The median follow-up time was 48.6 and 47.2 months for the enzalutamide and placebo groups, respectively. Thirty-three percent of enzalutamide-treated and 65% of placebo-treated patients received at least one subsequent antineoplastic therapy that may prolong overall survival.



**Figure 6: Kaplan-Meier Curves of overall survival in the PROSPER study (intent-to-treat analysis)**

Enzalutamide demonstrated a statistically significant 93% reduction in the relative risk of PSA progression compared to placebo [HR = 0.07 (95% CI: 0.05, 0.08), p < 0.0001]. Median time to PSA progression was 37.2 months (95% CI: 33.1, NR) on the enzalutamide arm versus 3.9 months (95% CI: 3.8, 4.0) on the placebo arm.

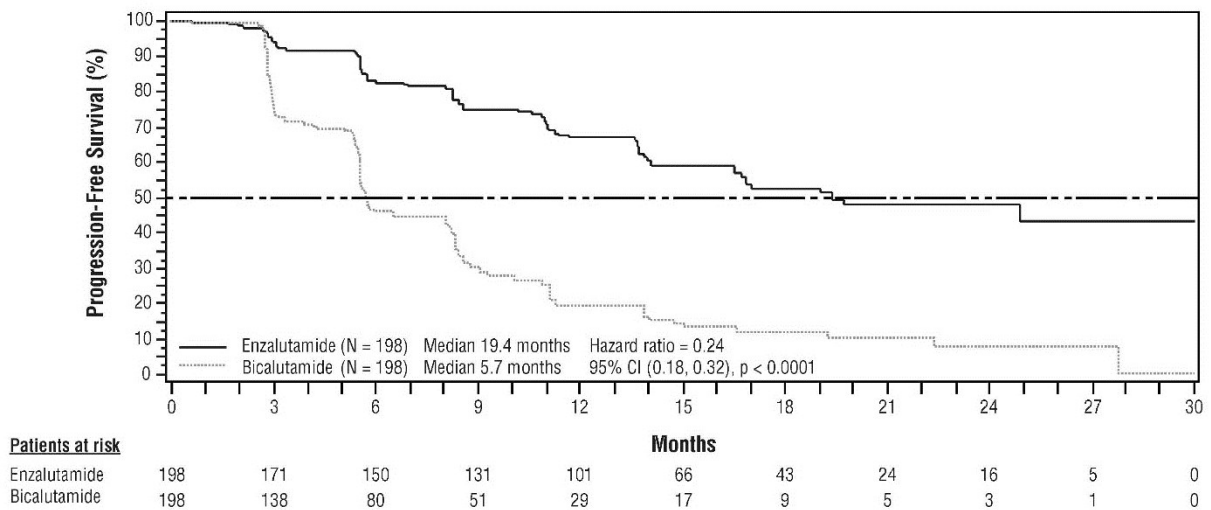
Enzalutamide demonstrated a statistically significant delay in the time to first use of new antineoplastic therapy compared to placebo [HR = 0.21 (95% CI: 0.17, 0.26), p < 0.0001]. Median time to first use of new antineoplastic therapy was 39.6 months (95% CI: 37.7, NR) on the enzalutamide arm versus 17.7 months (95% CI: 16.2, 19.7) on the placebo arm.



**Figure 7: Kaplan-Meier curves of time to first use of new antineoplastic therapy in the PROSPER study (intent-to-treat analysis)**

*MDV3100-09 (STRIVE) study (chemotherapy-naïve patients with non-metastatic/metastatic CRPC)*

The STRIVE study enrolled 396 non-metastatic or metastatic CRPC patients who had serologic or radiographic disease progression despite primary androgen deprivation therapy who were randomized to receive either enzalutamide at a dose of 160 mg once daily (N = 198) or bicalutamide at a dose of 50 mg once daily (N = 198). PFS was the primary endpoint defined as the time from randomization to the earliest objective evidence of radiographic progression, PSA progression, or death on study. Median PFS was 19.4 months (95% CI: 16.5, not reached) in the enzalutamide group versus 5.7 months (95% CI: 5.6, 8.1) in the bicalutamide group [HR = 0.24 (95% CI: 0.18, 0.32), p < 0.0001]. Consistent benefit of enzalutamide over bicalutamide on PFS was observed in all pre-specified patient subgroups. For the non-metastatic subgroup (N = 139) a total of 19 out of 70 (27.1%) patients treated with enzalutamide and 49 out of 69 (71.0%) patients treated with bicalutamide had PFS events (68 total events). The hazard ratio was 0.24 (95% CI: 0.14, 0.42) and the median time to a PFS event was not reached in the enzalutamide group versus 8.6 months in the bicalutamide group.



**Figure 8: Kaplan-Meier Curves of progression-free survival in the STRIVE study (intent-to-treat analysis)**

*9785-CL-0222 (TERRAIN) study (chemotherapy-naïve patients with metastatic CRPC)*

The TERRAIN study enrolled 375 chemo- and antiandrogen-therapy naïve patients with metastatic CRPC who were randomized to receive either enzalutamide at a dose of 160 mg once daily (N = 184) or bicalutamide at a dose of 50 mg once daily (N = 191). Median PFS was 15.7 months for patients on enzalutamide versus 5.8 months for patients on bicalutamide [HR = 0.44 (95% CI: 0.34, 0.57), p < 0.0001]. Progression-free survival was defined as objective evidence of radiographic disease progression by independent central review, skeletal-related events, initiation of new antineoplastic therapy or death by any cause, whichever occurred first. Consistent PFS benefit was observed across all pre-specified patient subgroups.

*MDV3100-03 (PREVAIL) study (chemotherapy-naïve patients with metastatic CRPC)*

A total of 1717 asymptomatic or mildly symptomatic chemotherapy-naïve patients were randomized 1:1 to receive either enzalutamide orally at a dose of 160 mg once daily (N = 872) or placebo orally once daily (N = 845). Patients with visceral disease, patients with a history of mild to moderate heart failure (NYHA Class I or II), and patients taking medications associated with lowering the seizure threshold were allowed. Patients with a previous history of seizure or a condition that might predispose to seizure and patients with moderate or severe pain from prostate cancer were excluded. Study treatment continued until disease progression (evidence of radiographic progression, a skeletal-related event, or clinical progression) and the initiation of either a cytotoxic chemotherapy or an investigational agent, or until unacceptable toxicity.

Patient demographics and baseline disease characteristics were balanced between the treatment arms. The median age was 71 years (range 42-93) and the racial distribution was 77% Caucasian, 10% Asian, 2% Black and 11% other or unknown races. Sixty-eight percent (68%) of patients had an ECOG performance status score of 0 and 32% patients had an ECOG performance status of 1. Baseline pain assessment was 0-1 (asymptomatic) in 67% of patients and 2-3 (mildly symptomatic) in 32% of patients as defined by the Brief Pain Inventory Short Form (worst pain over past 24 hours on a scale of 0 to 10). Approximately 45% of patients had measurable soft tissue disease at study entry, and 12% of patients had visceral (lung and/or liver) metastases.

Co-primary efficacy endpoints were overall survival and radiographic progression-free survival (rPFS). In addition to the co-primary endpoints, benefit was also assessed using time to initiation of cytotoxic chemotherapy, best overall soft tissue response, time to first skeletal-related event, PSA response ( $\geq 50\%$  decrease from baseline), time to PSA progression, and time to FACT-P total score degradation.

Radiographic progression was assessed with the use of sequential imaging studies as defined by Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2 (PCWG2) criteria (for bone lesions) and/or Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST v 1.1) criteria (for soft tissue lesions). Analysis of rPFS utilized centrally-reviewed radiographic assessment of progression.

At the pre-specified interim analysis for overall survival when 540 deaths were observed, treatment with enzalutamide demonstrated a statistically significant improvement in overall survival compared to treatment with placebo with a 29.4% reduction in risk of death [HR = 0.71, (95% CI: 0.60; 0.84),  $p < 0.0001$ ]. An updated survival analysis was conducted when 784 deaths were observed. Results from this analysis were consistent with those from the interim analysis (Table 4). At the updated analysis 52% of enzalutamide-treated and 81% of placebo-treated patients had received subsequent therapies for metastatic CRPC that may prolong overall survival.

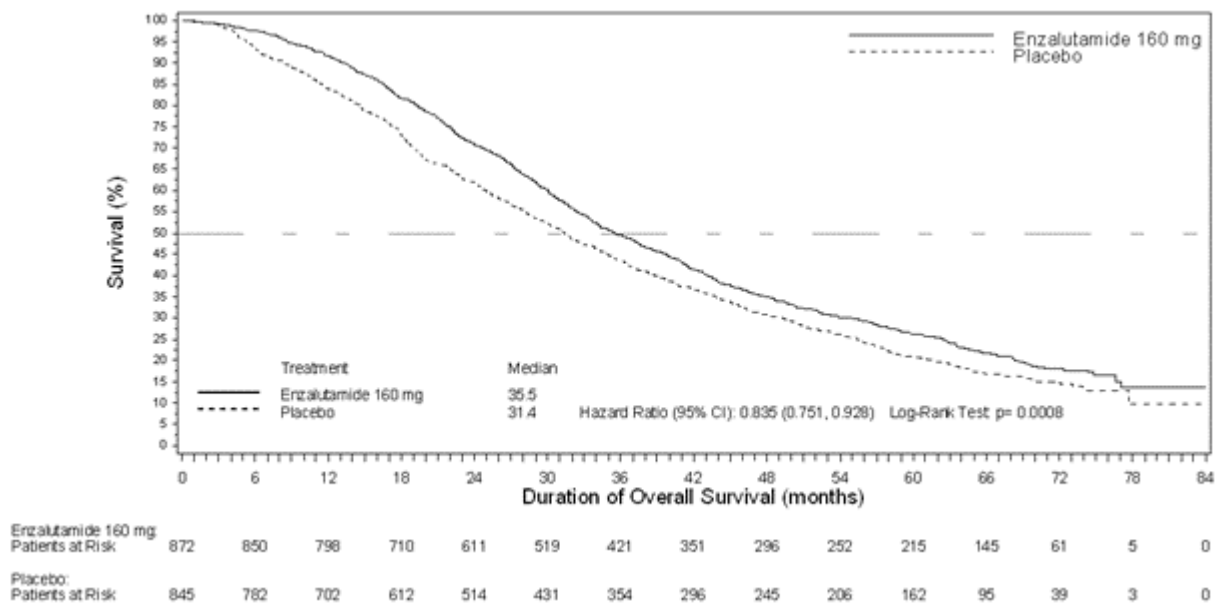
A final analysis of 5-year PREVAIL data showed a statistically significant increase in overall survival was maintained in patients treated with enzalutamide compared to placebo [HR = 0.835, (95% CI: 0.75, 0.93);  $p$ -value = 0.0008] despite 28% of patients on placebo crossing over to enzalutamide. The 5-year OS rate was 26% for the enzalutamide arm compared to 21% for the placebo arm.

**Table 4: Overall Survival of Patients Treated with Either Enzalutamide or Placebo in the PREVAIL Study (Intent-to-Treat Analysis)**

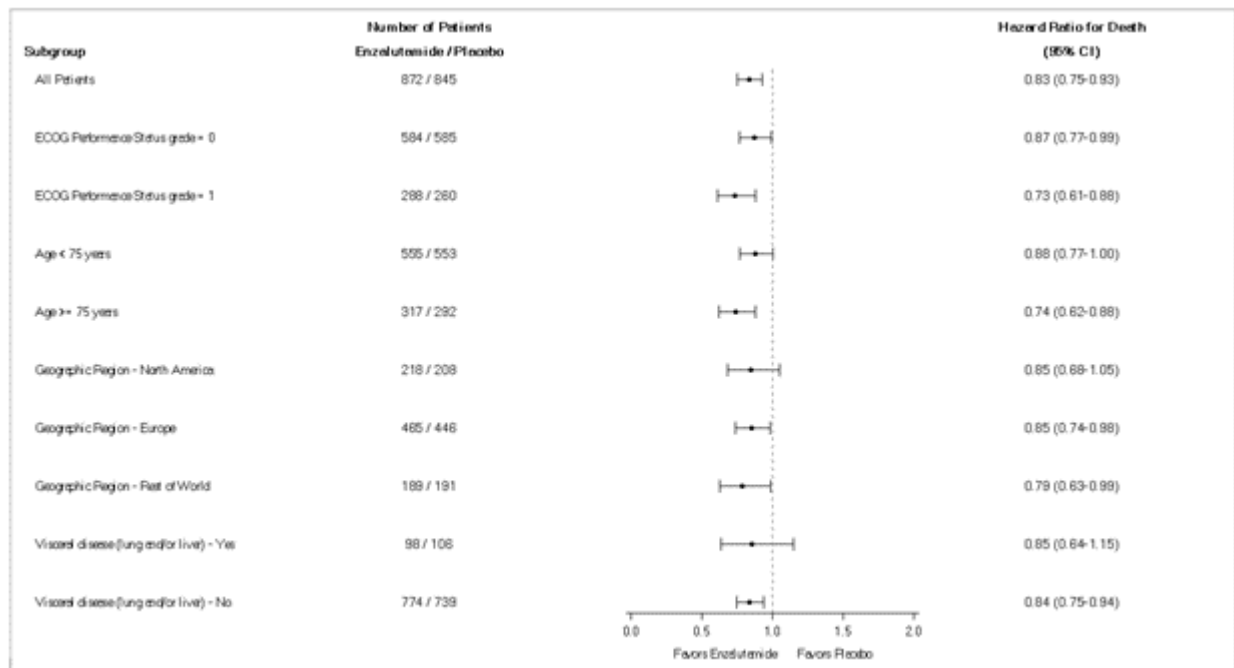
	<b>Enzalutamide (N = 872)</b>	<b>Placebo (N = 845)</b>
Pre-specified interim analysis		
Number of deaths (%)	241 (27.6%)	299 (35.4%)
Median survival, months (95% CI)	32.4 (30.1, NR)	30.2 (28.0, NR)
P-value <sup>a</sup>	$p < 0.0001$	
Hazard ratio (95% CI) <sup>b</sup>	0.71 (0.60, 0.84)	
Updated survival analysis		
Number of deaths (%)	368 (42.2%)	416 (49.2%)
Median survival, months (95% CI)	35.3 (32.2, NR)	31.3 (28.8, 34.2)
P-value <sup>a</sup>	$p = 0.0002$	
Hazard ratio (95% CI) <sup>b</sup>	0.77 (0.67, 0.88)	
5-year survival analysis		
Number of deaths (%)	689 (79)	693 (82)
Median survival, months (95% CI)	35.5 (33.5, 38.0)	31.4 (28.9, 33.8)
P-value <sup>a</sup>	$p = 0.0008$	
Hazard ratio (95% CI) <sup>b</sup>	0.835 (0.75, 0.93)	

<sup>a</sup>) P-value is derived from an unstratified log-rank test.

<sup>b</sup>) Hazard ratio is derived from an unstratified proportional hazards model. Hazard ratio < 1 favours enzalutamide. NR, not reached.



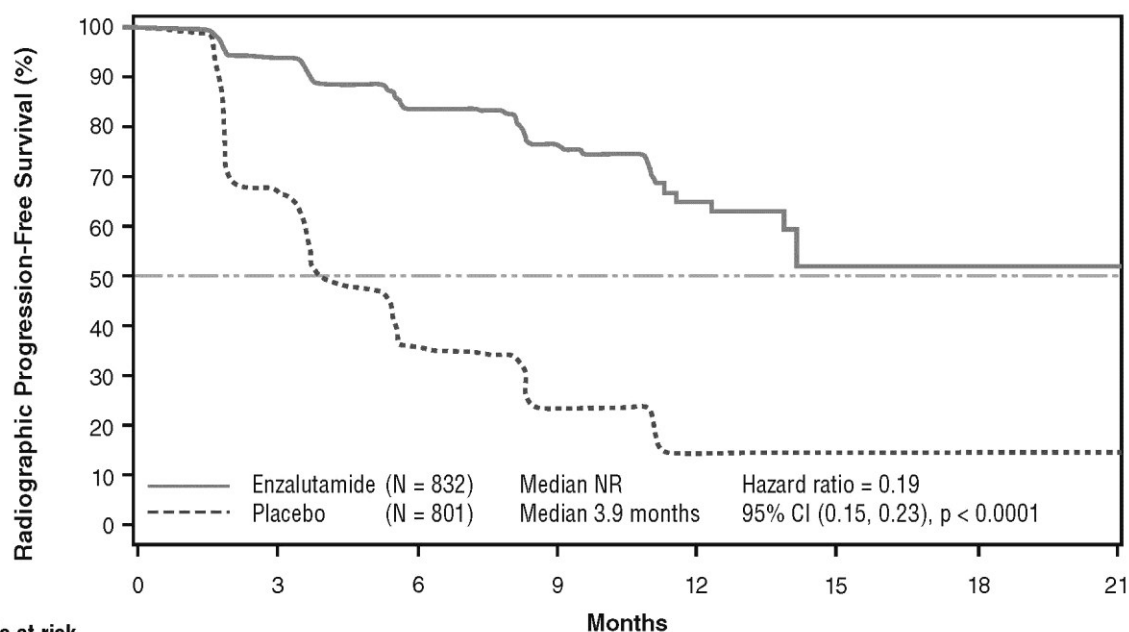
**Figure 9: Kaplan-Meier Curves of Overall Survival Based on 5-year Survival Analysis in the PREVAIL Study (Intent-to-Treat Analysis)**



**Figure 10: 5-year Overall Survival Analysis by Subgroup: Hazard Ratio and 95% Confidence Interval in the PREVAIL Study (Intent-to-Treat Analysis)**

At the pre-specified rPFS analysis, a statistically significant improvement was demonstrated between the treatment groups with an 81.4% reduction in risk of radiographic progression or death [HR = 0.19 (95% CI: 0.15, 0.23), p < 0.0001]. One hundred and eighteen (14%) enzalutamide-treated patients and 321 (40%) of placebo-treated patients had an event. The median rPFS was not reached (95% CI: 13.8, not reached) in the enzalutamide-treated group and was 3.9 months (95% CI: 3.7, 5.4) in the placebo-treated group (Figure 11). Consistent rPFS benefit was observed across all pre-specified patient subgroups (e.g., age, baseline ECOG performance, baseline PSA and LDH, Gleason score at diagnosis, and visceral disease at screening). A pre-specified follow-up rPFS analysis based on the investigator assessment of radiographic progression demonstrated a statistically significant improvement between the treatment groups with a 69.3% reduction in risk of radiographic progression or death [HR = 0.31

(95% CI: 0.27, 0.35),  $p < 0.0001$ ]. The median rPFS was 19.7 months in the enzalutamide group and 5.4 months in the placebo group.



**Patients at risk**

	0	3	6	9	12	15	18	21
Enzalutamide	832	501	240	119	32	5	1	0
Placebo	801	280	65	12	2	0	0	0

At the time of the primary analysis there were 1633 patients randomized.

**Figure 11: Kaplan-Meier Curves of Radiographic Progression-Free Survival in the PREVAIL Study (Intent-to-Treat Analysis)**

In addition to the co-primary efficacy endpoints, statistically significant improvements were also demonstrated in the following prospectively defined endpoints.

The median time to initiation of cytotoxic chemotherapy was 28.0 months for patients receiving enzalutamide and 10.8 months for patients receiving placebo [HR = 0.35 (95% CI: 0.30, 0.40),  $p < 0.0001$ ].

The proportion of enzalutamide-treated patients with measurable disease at baseline who had an objective soft tissue response was 58.8% (95% CI: 53.8, 63.7) compared with 5.0% (95% CI: 3.0, 7.7) of patients receiving placebo. The absolute difference in objective soft tissue response between enzalutamide and placebo arms was [53.9% (95% CI: 48.5, 59.1),  $p < 0.0001$ ]. Complete responses were reported in 19.7% of enzalutamide-treated patients compared with 1.0% of placebo-treated patients, and partial responses were reported in 39.1% of enzalutamide-treated patients versus 3.9% of placebo-treated patients.

Enzalutamide significantly decreased the risk of the first skeletal-related event by 28% [HR = 0.72 (95% CI: 0.61, 0.84),  $p < 0.0001$ ]. A skeletal-related event was defined as radiation therapy or surgery to bone for prostate cancer, pathologic bone fracture, spinal cord compression, or change of antineoplastic therapy to treat bone pain. The analysis included 587 skeletal-related events, of which 389 events (66.3%) were radiation to bone, 79 events (13.5%) were spinal cord compression, 70 events (11.9%) were pathologic bone fracture, 45 events (7.6%) were change in antineoplastic therapy to treat bone pain, and 22 events (3.7%) were surgery to bone.

Patients receiving enzalutamide demonstrated a significantly higher total PSA response rate (defined as a  $\geq 50\%$  reduction from baseline), compared with patients receiving placebo, 78.0% versus 3.5% (difference = 74.5%,  $p < 0.0001$ ).

The median time to PSA progression per PCWG2 criteria was 11.2 months for patients treated with enzalutamide and 2.8 months for patients who received placebo [HR = 0.17 (95% CI: 0.15, 0.20),  $p < 0.0001$ ].

Treatment with enzalutamide decreased the risk of FACT-P degradation by 37.5% compared with placebo ( $p < 0.0001$ ). The median time to degradation in FACT-P was 11.3 months in the enzalutamide group and 5.6 months in the placebo group.

*CRPC2 (AFFIRM) study (patients with metastatic CRPC who previously received chemotherapy)*

The efficacy and safety of enzalutamide in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer who had received docetaxel and were using a LHRH analogue or had undergone orchiectomy were assessed in a randomized, placebo-controlled, multicentre phase 3 clinical trial. A total of 1199 patients were randomized 2:1 to receive either enzalutamide orally at a dose of 160 mg once daily (N = 800) or placebo once daily (N = 399). Patients were allowed but not required to take prednisone (maximum daily dose allowed was 10 mg prednisone or equivalent). Patients randomized to either arm were to continue treatment until disease progression (defined as confirmed radiographic progression or the occurrence of a skeletal-related event) and initiation of new systemic antineoplastic treatment, unacceptable toxicity, or withdrawal.

The following patient demographics and baseline disease characteristics were balanced between the treatment arms. The median age was 69 years (range 41-92) and the racial distribution was 93% Caucasian, 4% Black, 1% Asian, and 2% Other. The ECOG performance score was 0-1 in 91.5% of patients and 2 in 8.5% of patients; 28% had a mean Brief Pain Inventory score of  $\geq 4$  (mean of patient's reported worst pain over the previous 24 hours calculated for seven days prior to randomization). Most (91%) patients had metastases in bone and 23% had visceral lung and/or liver involvement. At study entry, 41% of randomized patients had PSA progression only, whereas 59% of patients had radiographic progression. Fifty-one percent (51%) of patients were on bisphosphonates at baseline.

The AFFIRM study excluded patients with medical conditions that may predispose them to seizures (see section 4.8) and medicinal products known to decrease the seizure threshold, as well as clinically significant cardiovascular disease such as uncontrolled hypertension, recent history of myocardial infarction or unstable angina, New York Heart Association class III or IV heart failure (unless ejection fraction was  $\geq 45\%$ ), clinically significant ventricular arrhythmias or AV block (without permanent pacemaker).

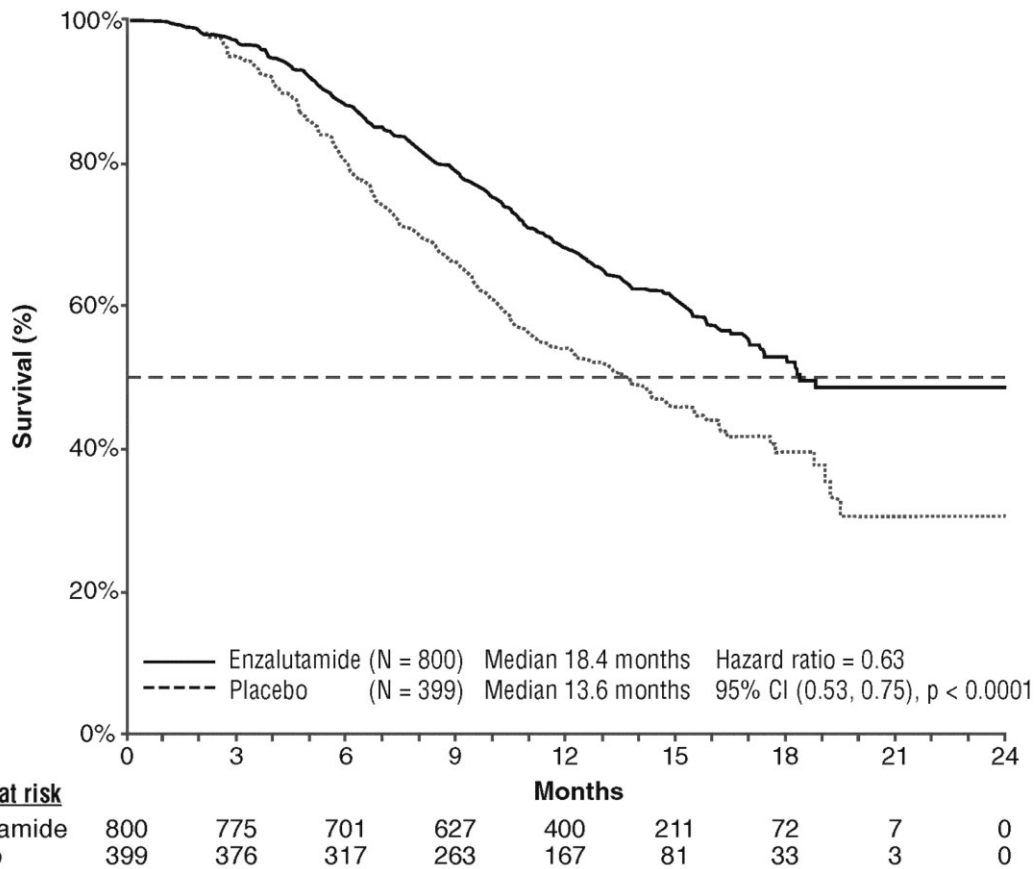
The protocol pre-specified interim analysis after 520 deaths showed a statistically significant superiority in overall survival in patients treated with enzalutamide compared to placebo (Table 5 and Figures 12 and 13).

**Table 5: Overall Survival of Patients Treated with Either Enzalutamide or Placebo in the AFFIRM Study (Intent-to-Treat Analysis)**

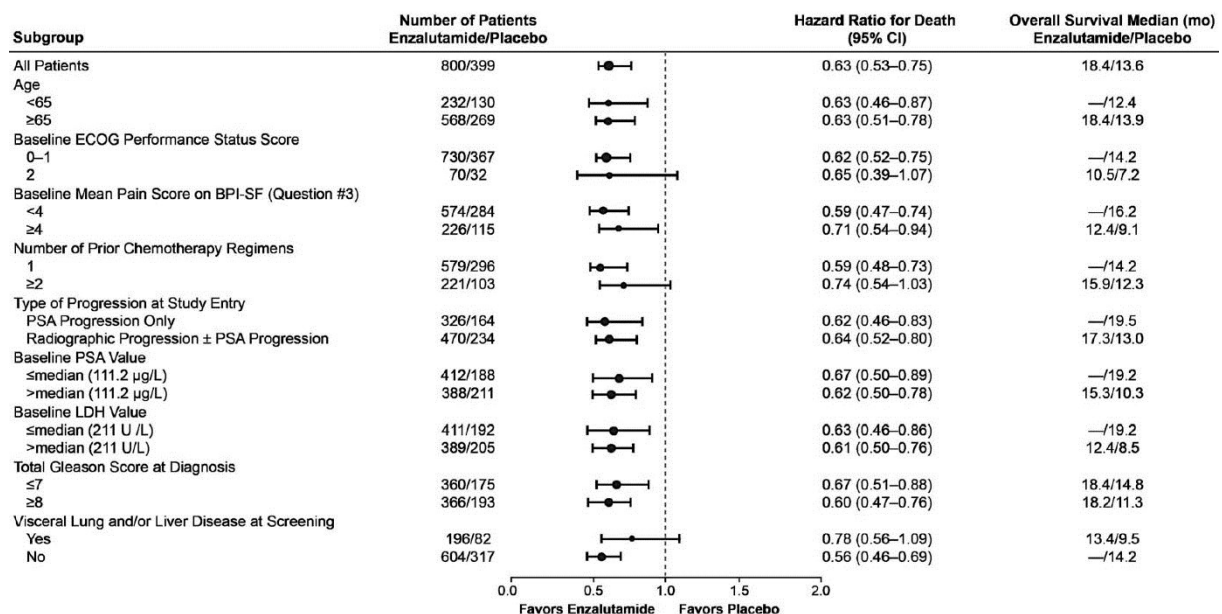
	<b>Enzalutamide (N = 800)</b>	<b>Placebo (N = 399)</b>
Deaths (%)	308 (38.5%)	212 (53.1%)
Median survival (months) (95% CI)	18.4 (17.3, NR)	13.6 (11.3, 15.8)
P-value <sup>a</sup>	$p < 0.0001$	
Hazard ratio (95% CI) <sup>b</sup>	0.63 (0.53, 0.75)	

<sup>a</sup> P-value is derived from a log-rank test stratified by ECOG performance status score (0-1 vs. 2) and mean pain score ( $< 4$  vs.  $\geq 4$ ).

<sup>b</sup> Hazard ratio is derived from a stratified proportional hazards model. Hazard ratio  $< 1$  favours enzalutamide NR, not reached.



**Figure 12: Kaplan-Meier Curves of Overall Survival in the AFFIRM Study (Intent-to-Treat Analysis)**



ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form; PSA: Prostate Specific Antigen

**Figure 13: Overall Survival by Subgroup in the AFFIRM Study – Hazard Ratio and 95% Confidence Interval**

In addition to the observed improvement in overall survival, key secondary endpoints (PSA progression, radiographic progression-free survival, and time to first skeletal-related event) favoured enzalutamide and were statistically significant after adjusting for multiple testing.

Radiographic progression-free survival as assessed by the investigator using RECIST v1.1 for soft tissue and appearance of 2 or more bone lesions in bone scan was 8.3 months for patients treated with enzalutamide and 2.9 months for patients who received placebo [HR = 0.40 (95% CI: 0.35, 0.47),  $p < 0.0001$ ]. The analysis involved 216 deaths without documented progression and 645 documented progression events, of which 303 (47%) were due to soft tissue progression, 268 (42%) were due to bone lesion progression and 74 (11%) were due to both soft tissue and bone lesions.

Confirmed PSA decline of 50% or 90% were 54.0% and 24.8%, respectively, for patients treated with enzalutamide and 1.5% and 0.9%, respectively, for patients who received placebo ( $p < 0.0001$ ). The median time to PSA progression was 8.3 months for patients treated with enzalutamide and 3.0 months for patients who received placebo [HR = 0.25 (95% CI: 0.20, 0.30),  $p < 0.0001$ ].

The median time to first skeletal-related event was 16.7 months for patients treated with enzalutamide and 13.3 months for patients who received placebo [HR = 0.69 (95% CI: 0.57, 0.84),  $p < 0.0001$ ]. A skeletal-related event was defined as radiation therapy or surgery to bone, pathologic bone fracture, spinal cord compression, or change of antineoplastic therapy to treat bone pain. The analysis involved 448 skeletal-related events, of which 277 events (62%) were radiation to bone, 95 events (21%) were spinal cord compression, 47 events (10%) were pathologic bone fracture, 36 events (8%) were change in antineoplastic therapy to treat bone pain and 7 events (2%) were surgery to bone.

#### Elderly

Of the 4168 patients in the controlled clinical trials who received enzalutamide, 3265 patients (78%) were 65 years and over and 1469 patients (35%) were 75 years and over. No overall differences in safety or effectiveness were observed between these elderly patients and younger patients.

## **5.2 Pharmacokinetic properties**

Enzalutamide is poorly water soluble. In this product, the solubility of enzalutamide is increased by caprylocaproyl macrogolglycerides as emulsifier/surfactant. In preclinical studies, the absorption of enzalutamide was increased when dissolved in caprylocaproyl macrogolglycerides.

The pharmacokinetics of enzalutamide have been evaluated in prostate cancer patients and in healthy male subjects. The mean terminal half-life ( $t_{1/2}$ ) for enzalutamide in patients after a single oral dose is 5.8 days (range 2.8 to 10.2 days), and steady state is achieved in approximately one month. With daily oral administration, enzalutamide accumulates approximately 8.3-fold relative to a single dose. Daily fluctuations in plasma concentrations are low (peak-to-trough ratio of 1.25). Clearance of enzalutamide is primarily via hepatic metabolism, producing an active metabolite that is equally as active as enzalutamide and circulates at approximately the same plasma concentration as enzalutamide.

#### Absorption

Maximum plasma concentrations ( $C_{max}$ ) of enzalutamide in patients are observed 1 to 2 hours after administration. Based on a mass balance study in humans, oral absorption of enzalutamide is estimated to be at least 84.2%. Enzalutamide is not a substrate of the efflux transporters P-gp or BCRP. At steady state, the mean  $C_{max}$  values for enzalutamide and its active metabolite are 16.6  $\mu\text{g/mL}$  (23% coefficient of variation [CV]) and 12.7  $\mu\text{g/mL}$  (30%CV), respectively.

Food has no clinically significant effect on the extent of absorption. In clinical trials, Xtandi was administered without regard to food.

#### Distribution

The mean apparent volume of distribution (V/F) of enzalutamide in patients after a single oral dose is 110 L (29% CV). The volume of distribution of enzalutamide is greater than the volume of total body

water, indicative of extensive extravascular distribution. Studies in rodents indicate that enzalutamide and its active metabolite can cross the blood brain barrier.

Enzalutamide is 97% to 98% bound to plasma proteins, primarily albumin. The active metabolite is 95% bound to plasma proteins. There was no protein binding displacement between enzalutamide and other highly bound drugs (warfarin, ibuprofen and salicylic acid) *in vitro*.

#### Biotransformation

Enzalutamide is extensively metabolized. There are two major metabolites in human plasma: N-desmethyl enzalutamide (active) and a carboxylic acid derivative (inactive). Following single oral administration of <sup>14</sup>C-enzalutamide 160 mg, plasma samples were analyzed for enzalutamide and its metabolites up to 77 days post dose. Enzalutamide, N-desmethyl enzalutamide, and a major inactive carboxylic acid metabolite accounted for 88% of the <sup>14</sup>C-radioactivity in plasma, representing 30%, 49%, and 10%, respectively, of the total <sup>14</sup>C-AUC<sub>0-inf</sub>.

Enzalutamide is metabolized by CYP2C8 and to a lesser extent by CYP3A4/5 (see section 4.5), both of which play a role in the formation of the active metabolite. *In vitro*, N-desmethyl enzalutamide is metabolized to the carboxylic acid metabolite by carboxylesterase 1, which also plays a minor role in the metabolism of enzalutamide to the carboxylic acid metabolite. Carboxylesterase 2 does not appear to play a role in the metabolism of either enzalutamide or N-desmethyl enzalutamide. N-desmethyl enzalutamide was not metabolized by CYPs *in vitro*.

Under conditions of clinical use, enzalutamide is a strong inducer of CYP3A4, a moderate inducer of CYP2C9 and CYP2C19, and has no clinically relevant effect on CYP2C8 (see section 4.5).

#### Elimination

The mean apparent clearance (CL/F) of enzalutamide in patients ranges from 0.520 and 0.564 L/h.

Following oral administration of <sup>14</sup>C-enzalutamide, 84.6% of the radioactivity is recovered by 77 days post dose: 71.0% is recovered in urine (primarily as the inactive metabolite, with trace amounts of enzalutamide and the active metabolite), and 13.6% is recovered in faeces (0.39% of dose as unchanged enzalutamide).

*In vitro* data indicate that enzalutamide is not a substrate for OATP1B1, OATP1B3, or OCT1; and N-desmethyl enzalutamide is not a substrate for P-gp or BCRP.

*In vitro* data indicate that enzalutamide and its major metabolites do not inhibit the following transporters at clinically relevant concentrations: OATP1B1, OATP1B3, OCT2, or OAT1.

#### Linearity

No major deviations from dose proportionality are observed over the dose range 40 to 160 mg. The steady-state C<sub>min</sub> values of enzalutamide and the active metabolite in individual patients remained constant during more than one year of chronic therapy, demonstrating time-linear pharmacokinetics once steady-state is achieved.

#### Renal impairment

No formal renal impairment study for enzalutamide has been completed. Patients with serum creatinine > 177 µmol/L (2 mg/dL) were excluded from clinical studies. Based on a population pharmacokinetic analysis, no dose adjustment is necessary for patients with calculated creatinine clearance (CrCL) values ≥ 30 mL/min (estimated by the Cockcroft and Gault formula). Enzalutamide has not been evaluated in patients with severe renal impairment (CrCL < 30 mL/min) or end-stage renal disease, and caution is advised when treating these patients. It is unlikely that enzalutamide will be significantly removed by intermittent haemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis.

#### Hepatic impairment

The pharmacokinetics of enzalutamide were examined in subjects with baseline mild (N = 6), moderate (N = 8), or severe (N = 8) hepatic impairment (Child-Pugh Class A, B or C, respectively)

and in 22 matched control subjects with normal hepatic function. Following a single oral 160 mg dose of enzalutamide, the AUC and  $C_{\max}$  for enzalutamide in subjects with mild impairment increased by 5% and 24%, respectively, the AUC and  $C_{\max}$  of enzalutamide in subjects with moderate impairment increased by 29% and decreased by 11%, respectively, and the AUC and  $C_{\max}$  of enzalutamide in subjects with severe impairment increased by 5% and decreased by 41%, respectively, compared to healthy control subjects. For the sum of unbound enzalutamide plus the unbound active metabolite, the AUC and  $C_{\max}$  in subjects with mild impairment increased by 14% and 19%, respectively, the AUC and  $C_{\max}$  in subjects with moderate impairment increased by 14% and decreased by 17%, respectively, and the AUC and  $C_{\max}$  in subjects with severe hepatic impairment increased by 34% and decreased by 27%, respectively, compared to healthy control subjects.

### Race

Most patients in the randomized clinical studies (> 77%) were Caucasian. Based on pharmacokinetic data from studies in Japanese and Chinese patients with prostate cancer, there were no clinically relevant differences in exposure among the populations. There are insufficient data to evaluate potential differences in the pharmacokinetics of enzalutamide in other races.

### Elderly

No clinically relevant effect of age on enzalutamide pharmacokinetics was seen in the elderly population pharmacokinetic analysis.

## **5.3 Preclinical safety data**

In a 6-month study in transgenic rasH2 mice, enzalutamide did not show carcinogenic potential (absence of neoplastic findings) at doses up to 20 mg/kg per day ( $AUC_{24h}$  317  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ), which resulted in plasma exposure levels similar to the clinical exposure ( $AUC_{24h}$  322  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ) in mCRPC patients receiving 160 mg, daily. Daily oral dosing of rats with enzalutamide at 10 to 100 mg/kg for 2 years increased the incidence of neoplastic findings (compared to control) that were considered related to the primary pharmacology of enzalutamide. These included benign thymoma, fibroadenoma in the mammary glands, and benign Leydig cell tumors in the testes in males; benign granulosa cell tumor in the ovaries in females; and adenoma in the pars distalis of the pituitary in both sexes. In addition, urothelial papilloma and carcinoma of urinary bladder in male rats were observed at the 100 mg/kg/day dose and were considered secondary to the irritation caused by the increased urinary crystal/calculi, which is known to occur in rodent species. Leydig cell tumors in rats are generally not considered relevant to humans based on experience with other anti-androgens. The human relevance of thymoma, pituitary adenoma and fibroadenoma in rats is unclear, but a potential relevance cannot be ruled out. The exposure levels (based on AUC) achieved in this study, for enzalutamide and its metabolites, M1 and M2, in rats were less than or similar to those in prostate cancer patients at the recommended dose of enzalutamide.

Enzalutamide did not induce mutations in the bacterial reverse mutation (Ames) assay, was non-mutagenic, non-clastogenic in mammalian cells, and non-genotoxic *in vivo* in mice. Enzalutamide did not induce phototoxicity in cultured mammalian cells.

Enzalutamide could cause fetal harm when administered to a pregnant woman based on its mechanism of action and embryo-fetal toxicity observed in mice. Based on nonclinical findings in repeat-dose toxicology studies, which were consistent with the pharmacological activity of enzalutamide, male fertility may be impaired by treatment with enzalutamide. In studies in mice (4 weeks), rats (4 and 26 weeks), and dogs (4, 13, and 39 weeks), changes in the reproductive organs associated with enzalutamide were decreases in organ weight with atrophy of the prostate and epididymis.

In a pharmacokinetic study in pregnant rats with a single oral 30 mg/kg enzalutamide administration on gestation day 14, enzalutamide and/or its metabolites were present in the fetus at a  $C_{\max}$  that was approximately 0.3 times the concentration found in maternal plasma and occurred 4 hours after administration.

Following a single oral administration in lactating rats on postnatal day 14, enzalutamide and/or its metabolites were present in milk at a  $C_{max}$  that was 4 times higher than concentrations in the plasma and occurred 4 hours after administration.

## **6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS**

### **6.1 List of excipients**

#### Capsule contents

Caprylocaproyl macroglycerides, Butylhydroxyanisole (E320), Butylhydroxytoluene (E321)

#### Capsule shell

Gelatin, Sorbitol sorbitan solution, Glycerol, Titanium dioxide (E171), Purified water

### **6.2 Incompatibilities**

Not applicable.

### **6.3 Shelf life**

The expiration date is indicated on the packaging.

### **6.4 Special precautions for storage**

Store below 30 °C

### **6.5 Nature and contents of container**

Cardboard wallet incorporating a PVC/PCTFE/Aluminium blister of 28 soft capsules. Box of 112 soft capsules.

### **6.6 Instructions for use and handling**

Xtandi should not be handled by persons other than the patient or his caregivers. Based on its mechanism of action and embryo-fetal toxicity observed in mice, Xtandi may harm a developing fetus. Women who are or may become pregnant should not handle damaged or opened Xtandi capsules without protection, e.g., gloves. See section 5.3 Preclinical safety data. Do not chew, dissolve or open the capsules.

Keep out of reach of children.

#### **Manufactured by :**

Catalent Pharma Solutions, LLC  
St. Petersburg, FL 33716, USA

#### **Imported by :**

Astellas Pharma (Thailand) Co., Ltd.  
Bangkok, Thailand

Revision date: October 2021