



恩扎圖軟膠囊40毫克

Enzuta Soft Capsules 40 mg

衛部藥輸字 第 028548 號

須由醫師處方使用

版本日期 2025-06-05

1 性狀

1.1 有效成分及含量

每一軟膠囊含Enzalutamide 40 mg。

1.2 賦形劑

膠囊內容物：Caprylocaproyl macroglycerides、Butylhydroxyanisole、Butylhydroxytoluene。

膠囊殼：Gelatin、Sorbitol、Glycerol、Titanium dioxide、Purified water。

1.3 劑型

軟膠囊。

1.4 藥品外觀

白色至灰白色橢圓形軟膠囊。

2 適應症

治療：

1. 轉移性的去勢敏感性前列腺癌 (mCSPC)，且與雄性素去除療法併用。
2. 高風險非轉移性的去勢抗性前列腺癌。
3. 轉移性的去勢抗性前列腺癌，且在雄性素去除療法失敗後屬無症狀或輕度症狀而不須使用化學治療者。
4. 轉移性的去勢抗性前列腺癌，且已接受過docetaxel治療者。

3 用法及用量

3.1 用法用量

本藥須由醫師處方使用。

Enzalutamide的治療應由有藥物治療前列腺癌經驗的專科醫師開始及指導。

劑量

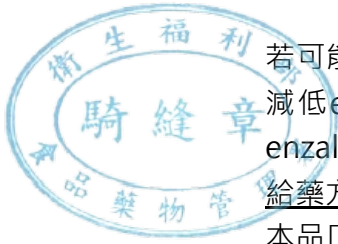
建議劑量為口服 enzalutamide 160 mg (4粒40 mg膠囊)每天一次。

對非手術去勢的病人，應持續以luteinizing hormone releasing hormone (LHRH)類似物做藥物去勢治療。

如果錯過平常服用本品的時間，應盡快補服處方劑量。如果錯過了一整天的劑量，應於第二天以一般每日劑量恢復治療。

如果出現≥3級毒性或無法耐受之副作用，應暫停給藥一週或直至症狀改善至≤2級後，再恢復原劑量治療，如有必要，可減低劑量(120 mg或80 mg)治療。

與強效CYP2C8抑制劑併用



若可能，應避免併用強效CYP2C8抑制劑。如果病人必須併用強效CYP2C8抑制劑，應減低enzalutamide劑量至80 mg每天一次。如果停止併用強效CYP2C8抑制劑，則enzalutamide劑量應回到併用強效CYP2C8抑制劑前的劑量(參閱7. 交互作用)。

給藥方法

本品口服使用。軟膠囊不應咀嚼、溶解或打開，應以水整粒吞服，可隨餐或空腹服用。

3.3 特殊族群用法用量

老年人

老年人無須調整劑量(參閱6.5老年人和11. 藥物動力學特性)。

肝功能不全

輕度、中度或重度肝功能不全(分別為Child-Pugh Class A, B或C)病人無須調整劑量。然而，在重度肝功能不全病人曾觀察到enzalutamide半衰期增加的現象。(參閱6.6 肝功能不全和11. 藥物動力學特性)。

腎功能不全

輕度或中度腎功能不全病人無須調整劑量(參閱11. 藥物動力學特性)。重度腎功能不全或末期腎病病人應小心使用(參閱6.7腎功能不全)。

小兒族群

本品用於治療成年男性去勢抗性的前列腺癌及轉移性的去勢敏感性前列腺癌，因此沒有小兒族群相關的使用。

4 禁忌

《依文獻記載》

對活性成分或1.2賦形劑中所列任一賦形劑過敏。

孕婦或可能懷孕的婦女(參閱6. 特殊族群注意事項和14. 病人使用須知)。

5 警語及注意事項

《依文獻記載》

5.1 警語/注意事項

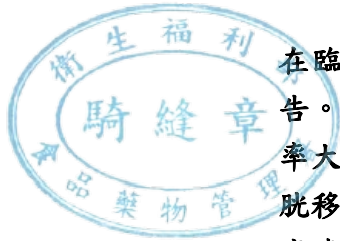
痙攣發作風險

使用enzalutamide曾伴隨痙攣發作(參閱8.1 臨床重要副作用/不良反應)。對於已有痙攣發作的病人是否持續使用本藥需視個案而定。

可逆性後腦病變症候群(Posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES)

病人接受enzalutamide曾有極少數的可逆性後腦病變症候群的報告(參閱8.1 臨床重要副作用/不良反應)。PRES是罕見的、可逆的神經機能障礙，其表現為快速發展的症狀，包括有或無伴隨高血壓之痙攣發作、頭痛、混亂、視覺喪失及其他視覺及神經障礙。PRES的診斷須要由腦部影像來確認，以磁振造影(magnetic resonance imaging, MRI)較為適合。建議對發生PRES的病人應停止使用enzalutamide。

第二原發性惡性腫瘤



在臨床研究使用enzalutamide治療的病人中，曾有第二原發惡性腫瘤的病例報告。在第三期臨床研究中，使用enzalutamide治療的病人中最常被通報，並且頻率大於安慰劑的事件是膀胱癌(0.3%)、結腸腺癌(0.2%)、移行細胞癌(0.2%)和膀胱移行細胞癌(0.1%)。

應建議病人在enzalutamide治療期間若發現胃腸道出血、肉眼可見血尿或其他症狀(如排尿困難或尿急)的徵象時，須立即就醫。

與其他藥物併用

Enzalutamide是一個強的酵素誘導劑，可能導致許多常用藥物喪失藥效(參閱7. 交互作用中的例子)。因此開始enzalutamide治療時，應檢視併用藥物，如果是許多代謝酶或運輸蛋白的敏感受質，且其治療效果對病人很重要，或不容易根據監測療效或血漿濃度來調整劑量，一般應避免與enzalutamide併用(參閱7. 交互作用)。

應避免與warfarin和coumarin類抗凝血劑併用。如果enzalutamide與由CYP2C9代謝的抗凝血劑(如warfarin或acenocoumarol)併用，應另外監測國際標準化比值(International Normalised Ratio, INR)(參閱7. 交互作用)。

與化學治療併用

併用enzalutamide與細胞毒性化學治療的安全性和有效性尚未確立。合併使用enzalutamide對靜脈注射 docetaxel的藥物動力學沒有臨床相關影響(參閱7. 交互作用)，但無法排除docetaxel誘發嗜中性球減少之發生率的增加。

賦形劑

本藥含有sorbitol (E420)，果糖不耐症的罕見遺傳疾病之病人不可使用本藥。

過敏反應

Enzalutamide曾被觀察到下述過敏反應症狀，包括但不限於發疹或臉部、舌頭、嘴唇或咽部水腫(參閱8.1 臨床重要副作用/不良反應)。使用 enzalutamide 曾有嚴重皮膚不良反應(severe cutaneous adverse reactions, SCARs)的報告。醫師開立處方時，應告知病人其徵象和症狀，並密切監測皮膚反應。

5.3 操作機械能力

Enzalutamide可能對駕駛和操作機器能力有中度影響，因為曾有精神和神經事件，包括痙攣發作的報告(參閱8.1 臨床重要副作用/不良反應)。病人應被告知在駕駛或操作機器時發生精神和神經事件的潛在危險性。沒有研究評估enzalutamide對駕駛和操作機器能力的影響。

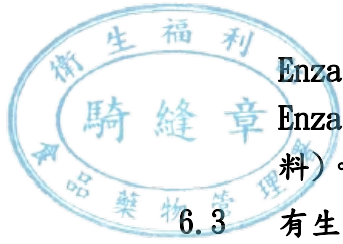
6 特殊族群注意事項

《依文獻記載》

6.1 懷孕

Enzalutamide不得於女性使用。Enzalutamide禁止孕婦或可能懷孕的婦女使用(參閱4. 禁忌、10.3 臨床前安全性資料，以及14. 病人使用須知)。

6.2 哺乳



Enzalutamide不得於女性使用。Enzalutamide是否存在於母乳中仍未知。

Enzalutamide及/或其代謝物會分泌至大鼠的乳汁中(參閱10.3 臨床前安全性資料)。

6.3 有生育能力的女性與男性

有生育能力的婦女

現無人體懷孕時使用enzalutamide的資訊，且本藥不得使用於有生育能力的婦女。懷孕婦女使用本藥可能會對未出生之嬰兒造成傷害或是有流產的可能性(參閱4. 禁忌、10.3 臨床前安全性資料，以及14. 病人使用須知)。

男性和女性避孕

未知enzalutamide或其代謝物是否存在於精液中。在enzalutamide治療期間和之後3個月，如果病人與孕婦從事性行為，必須使用保險套。在enzalutamide治療期間和之後3個月，如果病人與有生育能力的婦女從事性行為，必須使用保險套和其他的避孕措施。動物實驗顯示具有生殖毒性(參閱10.3 臨床前安全性資料)。

生育力

動物實驗顯示，enzalutamide影響雄性大鼠和狗的生殖系統(參閱10.3 臨床前安全性資料)。

6.5 老年人

在對照性臨床試驗接受Enzalutamide的4403位病人中，3451人(78%) 年齡在65歲或以上，1540人(35%) 在75歲或以上。在老年病人和較年輕的病人間未觀察到安全與和有效性的整體差別。

6.6 肝功能不全

重度肝功能不全

在重度肝功能不全病人曾觀察到enzalutamide半衰期增加的現象，可能與組織分佈的增加有關。此發現的臨床的關聯性仍未知。然而，到達穩定狀態濃度時間的延長是可預期的，此外，不只起始作用時間，到達最高藥理作用的時間及酵素誘導的降低也可能增加(參閱7. 交互作用)。

6.7 腎功能不全

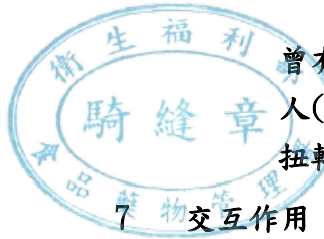
重度腎功能不全病人須小心，因enzalutamide尚未在此類病人做過研究。

6.8 其他族群

近期心血管疾病

第3期試驗排除最近發生心肌梗塞(過去6個月內)或不穩定型心絞痛(過去3個月內)、除了左心室射出分率(Left Ventricular Ejection Fraction, LVEF) $\geq$ 45%外之紐約心臟學會(NYHA)三或四級心臟衰竭、心搏過緩或未控制的高血壓病人。對這些病人處方Enzalutamide，應詳加考慮。

雄性素去除療法可能延長QT間期



曾有QT間期延長病史或有危險因子的病人，及正在併用可能延長QT間期藥物的病人(參閱7. 交互作用)，給予Enzalutamide前醫生應評估利益風險比，包括評估扭轉式心室頻脈(Torsade de pointes)發生的可能性。

7 交互作用

《依文獻記載》

其他藥物影響enzalutamide曝露量的可能性

CYP2C8抑制劑

CYP2C8在enzalutamide的排除和活性代謝物的形成扮演重要的角色。給予健康男性受試者口服強效CYP2C8抑制劑gemfibrozil (600 mg每天二次)後，enzalutamide的AUC增加326%，而 C_{max} 降低18%。至於未結合的enzalutamide加上未結合的活性代謝物的總和，AUC增加77%，而 C_{max} 降低19%。在enzalutamide治療期間應避免或小心使用CYP2C8的強效抑制劑(如gemfibrozil)。如果病人必須併用強效CYP2C8抑制劑，enzalutamide的劑量應降至80 mg每天一次(參閱3.1 用法用量)。

CYP3A4抑制劑

CYP3A4在enzalutamide的代謝扮演次要的角色。給予健康男性受試者口服強效CYP3A4 抑制劑itraconazole (200 mg 每天一次)後，enzalutamide的AUC增加41%，而 C_{max} 無變化。至於未結合的enzalutamide加上未結合的活性代謝物的總和，AUC增加27%，而 C_{max} 仍無變化。因此，enzalutamide與CYP3A4的抑制劑併用時，無須調整劑量。

CYP2C8和CYP3A4誘導劑

口服投與下述中度CYP2C8和強效的CYP3A4誘導劑rifampin (600 mg每天一次)予健康男性受試者，enzalutamide加上活性代謝物的AUC降低37%，然而 C_{max} 則無變化。因此enzalutamide與CYP2C8或CYP3A4誘導劑併用無需調整劑量。

Enzalutamide影響其他藥物曝露量的可能性

酵素誘導

Enzalutamide是強的酵素誘導劑，並且增加許多酵素和運輸蛋白的合成；因此，預測會與許多屬於酵素或運輸蛋白受質的藥物產生交互作用。血漿濃度可能大幅下降，以致喪失或減低臨床效果。也有增加活性代謝物形成的風險。可能被誘導的酵素包括肝和腸中的CYP3A、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19和尿苷二磷酸葡萄糖醛酸轉移酶(uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase, UGTs-葡萄糖醛酸結合酵素)。有些運輸蛋白也可能被誘導，例如：多重耐藥性相關蛋白2 (Multidrug resistance-associated protein 2, MRP2)和有機陰離子運輸多肽1B1 (organic anion transporting polypeptide 1B1, OATP1B1)。

體內試驗顯示，enzalutamide是CYP3A4的強效誘導劑，也是CYP2C9和CYP2C19的中度誘導劑。前列腺癌病人併用 enzalutamide (160 mg每天一次)與單次口服劑量的敏感CYP受質，導致midazolam(CYP3A4受質)的AUC降低86%，S-warfarin (CYP2C9受質)的AUC降低56%，和omeprazole (CYP2C19受質)的AUC降低70%。UGT1A1也可能被誘導。在一項去勢抗性的轉移性前列腺癌病人的臨床試驗中，enzalutamide (160mg每天一次)對靜脈注射docetaxel的藥物動力學沒有臨床相關影響(75 mg/m²每3週一次靜脈輸注給藥)。

Docetaxel 的AUC降低12% [幾何平均數比值 (geometric mean ratio, GMR) = 0.882 (90% CI: 0.767, 1.02)], 而 $C_{\max}$ 降低4% [GMR = 0.963 (90% CI: 0.834, 1.11)]。

預期會與某些經由代謝或主動運輸排除的藥物產生交互作用。如果藥物的治療效果對病人很重要, 而且劑量不容易根據監測療效或血漿濃度來調整, 就應避免或謹慎使用。在併用酵素誘導劑治療的病人中, 給予paracetamol後發生肝臟損傷的風險可能比較高。

可能受影響的藥物類別包括, 但不限於:

- 止痛藥(如fentanyl、tramadol)
- 抗生素(如clarithromycin、doxycycline)
- 抗癌藥(如cabazitaxel)
- 抗癲癇藥(如 carbamazepine、clonazepam、phenytoin、primidone、valproic acid)
- 抗精神病藥物(如haloperidol)
- 抗血栓藥(如acenocoumarol、warfarin、clopidogrel)
- β -阻斷劑(如bisoprolol、propranolol)
- 鈣離子通道阻斷劑(如 diltiazem、felodipine、nicardipine、nifedipine、verapamil)
- 強心苷類(如digoxin)
- 糖皮質類固醇(如dexamethasone、prednisolone)
- HIV抗病毒藥物(如indinavir、ritonavir)
- 安眠藥(如diazepam、midazolam、zolpidem)
- 免疫抑制劑(如tacrolimus)
- 質子幫浦抑制劑(如omeprazole)
- 經由CYP3A4代謝的statin類藥物(如atorvastatin、simvastatin)
- 甲狀腺藥物(如甲狀腺素)

Enzalutamide完全的誘導力可能要到開始治療後約1個月才會出現, 此時enzalutamide血漿濃度已達到穩定狀態, 然而有些誘導作用可能更早出現。對於併用屬於CYP2B6、CYP3A4、CYP2C9、CYP2C19或UGT1A1受質的藥物之病人, 在enzalutamide治療的第一個月應評估可能的藥理作用喪失(或因活性代謝物形成而作用增強), 並視需要調整劑量。因enzalutamide具有長的半衰期(5.8天, 參閱11. 藥物動力學特性), enzalutamide停止治療後, 對酵素的作用可能持續一個月或更久。當停止enzalutamide治療時, 可能需要逐漸減少併用藥物的劑量。

CYP1A2和CYP2C8受質

Enzalutamide (160 mg每天一次)對caffeine (CYP1A2受質)或pioglitazone (CYP2C8受質)的AUC或 $C_{\max}$ 並未引起臨床相關變化。Pioglitazone的AUC增加20%, 而 $C_{\max}$ 降低18%。Caffeine的AUC和 $C_{\max}$ 分別降低11%和4%。CYP1A2或CYP2C8受質與enzalutamide併用時, 無須調整劑量。

P-gp受質

體外資料顯示, enzalutamide可能是排出運輸蛋白P-gp的抑制劑。在一項針對前列腺癌病人的研究中, 觀察到enzalutamide在穩定狀態時對P-gp有輕微的抑制作用。這些病人在服用enzalutamide之前和同時併用enzalutamide時(在服用enzalutamide 160 mg每天

一次至少55天後同時併用)，接受單次劑量口服投與探針P-gp受質digoxin。Digoxin的AUC_{inf}和C_{max}分別增加33%和17%。治療範圍窄且為P-gp受質(如colchicine、dabigatran etexilate、digoxin)的藥物與enzalutamide併用時應小心，可能需要調整劑量，以維持最佳血漿濃度。

BCRP受質

前列腺癌病人在服用enzalutamide之前和同時併用enzalutamide時(在服用enzalutamide 160 mg每天一次至少55天後同時併用)，接受單次劑量口服投與rosuvastatin，在穩定狀態下，enzalutamide不會導致探針乳癌耐藥性蛋白(BCRP)受質rosuvastatin的曝露量發生有臨床意義的變化(併用後服用enzalutamide 160 mg每天一次至少55天)。Rosuvastatin的AUC_{last}降低14%，而C_{max}增加6%。BCRP受質與Enzalutamide併用時用無須調整劑量。

MRP2、OAT3和OCT1受質

根據體外資料，不能排除對MRP2(腸中)，以及有機陰離子運輸蛋白3(OAT3)和有機陽離子運輸蛋白1(OCT1)(全身性)的抑制作用。理論上，也有可能誘導這些運輸蛋白，淨效果目前未知。

延長QT間期的藥物

因雄性素去勢療法可能延長QT間期，故合併使用enzalutamide與已知會延長QT間期的藥物或可能會誘發Torsade de pointes的藥物如第IA類(如quinidine, disopyramide)或第III類(如amiodarone, sotalol, dofetilide, ibutilide)抗心律不整藥物、methadone、moxifloxacin、抗精神病藥物等應小心評估(參閱6.8 其他族群)。

食物對enzalutamide曝露量的影響

食物對於enzalutamide的曝露程度沒有臨床顯著影響。在臨床試驗中，enzalutamide給藥無需考慮食物的影響。

8 副作用/不良反應

《依文獻記載》

8.1 臨床重要副作用/不良反應

安全性概要

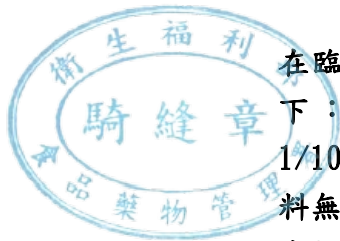
最常見的不良反應為無力/疲勞、熱潮紅、高血壓、骨折和跌倒。其他重要不良反應包括缺血性心臟病和痙攣發作。

接受enzalutamide治療的病人中有0.5%、安慰劑治療的病人中有0.1%及bicalutamide治療的病人中有0.3%發生痙攣發作。

Enzalutamide治療的病人中曾有極少數的可逆性後腦病變症候群的案例被報告。(參閱5.1 警語/注意事項)

依ARCHES(NCT02677896)臨床試驗指出，在enzalutamide組用於治療轉移性的去勢敏感性前列腺癌病人，導致永久性停藥的不良事件中，常見的包含天門冬胺酸轉胺酶(AST)升高(0.5%)、丙胺酸轉胺酶(ALT)升高(0.3%)，及痙攣發作(0.3%)。

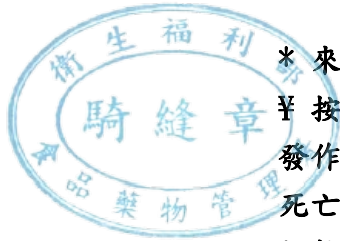
不良反應概要列表



在臨床試驗觀察到的不良反應依發生頻率分類列舉於下。發生頻率分類定義如下：極常見($\geq 1/10$)；常見($\geq 1/100$ 至 $< 1/10$)；不常見($\geq 1/1,000$ 至 $< 1/100$)；罕見($\geq 1/10,000$ 至 $< 1/1,000$)；極罕見($< 1/10,000$)；未知(從現有資料無法確定)。各頻率分組內的不良反應是以嚴重度遞減的順序列出。

表1：在對照臨床試驗及上市後發現的不良反應

MedDRA系統器官分類	不良反應及頻率
血液和淋巴系統的異常	不常見：白血球減少、嗜中性白血球減少 未知*：血小板減少
免疫系統的異常	未知*：臉部水腫、舌頭水腫、嘴唇水腫、咽部水腫
精神異常	常見：焦慮 不常見：幻視
神經系統異常	常見：頭痛、記憶障礙、失憶、注意力障礙、味覺障礙、不寧腿症候群 不常見：認知障礙、痙攣發作 [‡] 未知*：可逆性後腦病變症候群
心臟異常	常見：缺血性心臟病 [†] 未知*：QT延長(參閱6.8 其他族群和7. 交互作用)
血管異常	極常見：熱潮紅、高血壓
胃腸異常	未知*：噁心、嘔吐、腹瀉
皮膚和皮下組織異常	常見：皮膚乾燥、搔癢 不常見：嚴重皮膚不良反應** 未知*：發疹
肌肉骨骼和結締組織異常	極常見：骨折 [‡] 未知*：肌肉痛、肌痙攣、肌肉無力、背痛
生殖系統和乳房異常	常見：男性女乳症
全身性的異常和投與部位狀況	極常見：無力、疲勞
損傷、中毒和因醫療處置造成的併發症	極常見：跌倒
感染和侵染	未知*：呼吸道感染(含肺炎等)



* 來自上市後經驗之自主通報

† 按照"抽搐"的狹義SMQ所評估的，包括抽搐、癲癇大發作、複雜性局部型癲癇發作、局部型癲癇發作和癲癇重積狀態。這包括罕見的痙攣發作合併併發症導致死亡的案例。

† 按照"心肌梗塞"和"其他缺血性心臟病"的狹義SMQ所評估的，包括在隨機安慰劑對照的第三期研究中至少兩名病人觀察到的下列選用術語：心絞痛、冠狀動脈疾病、心肌梗塞、急性心肌梗塞、急性冠狀動脈症候群、不穩定型心絞痛、心肌缺血和冠狀動脈硬化。

** 按照"嚴重皮膚不良反應"的狹義SMQ所評估，上市後的病例包括急性廣泛性發疹性膿疱症(Acute Generalized Exanthematous Pustulosis, AGEP)、水疱性皮炎、全身剝落性皮炎、藥物反應合併嗜伊紅球增多及全身症狀 (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS)、多形性紅斑、剝落性皮炎、史蒂文生氏強生症候群(Stevens-Johnson syndrome, SJS)、毒性表皮壞死溶解症(Toxic Epidermal Necrolysis, TEN)以及毒性皮疹的案例。

* 包括骨骼不良反應中所有帶有"骨折"一詞的選用術語

選定的不良反應描述

痙攣發作

在對照臨床試驗中，以enzalutamide每日劑量160 mg治療的4403位病人中有24人(0.5%)發生痙攣發作，而以安慰劑治療的病人中有4人(< 0.2%)及以bicalutamide治療的病人中有1人(0.3%)發生痙攣發作。在臨床前資料及劑量增量試驗的資料顯示，劑量是痙攣發作風險的一個重要指標。在對照臨床試驗中，排除以前有過痙攣發作或有痙攣危險因子的病人。

在9785-CL-0403 (UPWARD)單組試驗中評估有痙攣發作潛在因子的病人(其中1.6%曾經有過痙攣發作)以enzalutamide治療時痙攣發作的發生率，366位病人中有8位(2.2%)發生痙攣發作。治療期中位數為9.3個月。

Enzalutamide降低痙攣發作閾值的機制未知，但可能與體外研究顯示enzalutamide及其活性代謝物與GABA閘控型氯離子通道(GABA-gated chloride channel)結合及抑制其活性相關。

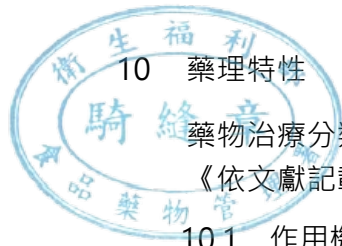
缺血性心臟病

在隨機安慰劑對照臨床研究中，缺血性心臟病的發生率在接受enzalutamide加ADT治療的病人中是3.9%，而在接受安慰劑加ADT治療的病人中是1.5%。15位(0.4%)接受enzalutamide治療的病人和2位(0.1%)接受安慰劑治療的病人發生致死的缺血性心臟病事件。

9 過量

《依文獻記載》

沒有enzalutamide的解毒劑。發生藥物過量時，應停止enzalutamide的治療，考量半衰期5.8天，開始實施一般支持性措施。藥物過量後，病人痙攣發作的風險可能提高。



藥物治療分類：激素拮抗劑和相關藥物，抗雄性素，ATC代碼：L02BB04。

《依文獻記載》

10.1 作用機轉

已知前列腺癌對雄性素敏感，並對抑制雄性素受體訊息傳遞有反應。儘管血清中雄性素濃度低，甚至檢測不到，雄性素受體訊息傳遞仍持續促使疾病惡化。經由雄性素受體刺激腫瘤細胞生長需要入核活化及DNA結合。Enzalutamide是強效雄性素受體訊息傳遞抑制劑，阻斷雄性素受體訊息傳遞路徑的幾個步驟。Enzalutamide競爭性抑制雄性素與雄性素受體的結合，從而抑制被活化受體入核(nuclear translocation)，並抑制被活化雄性素受體與DNA結合，即使在雄性素受體過度表現與對抗雄性素有抗藥性的前列腺癌細胞情況下也是一樣。Enzalutamide 的治療減低前列腺癌細胞的生長，並能誘導癌細胞死亡和腫瘤萎縮。在臨床前研究，enzalutamide沒有雄性素受體作用活性。

10.2 藥效藥理特性

藥效學作用

在第三期臨床試驗(AFFIRM)，先前接受docetaxel化學治療失敗的病人中，使用enzalutamide治療的病人有54%，而接受安慰劑的病人有1.5%，其PSA值從基礎值降低至少50%。

在另一個第三期臨床試驗(PREVALE)，未曾接受化學治療的病人中，使用enzalutamide的病人對總PSA反應率明顯高於使用安慰劑的病人(自基礎值降低 $\geq 50\%$)，78.0%對3.5% (差異 = 74.5%, $p < 0.0001$)。

在一個第二期臨床試驗(TERRAIN)，未曾接受化學治療的病人中，使用enzalutamide的病人對總PSA反應率明顯高於使用bicalutamide的病人(自基礎值降低 $\geq 50\%$)，82.1%對20.9% (差異 = 61.2%, $p < 0.0001$)。

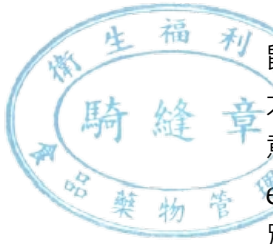
在一個單組試驗(9785-CL-0410)中，病人曾接受abiraterone (併用prednisone)治療至少24週，有22.4%病人PSA 值自基礎值降低 $\geq 50\%$ 。根據先前的化學治療經驗，未曾接受化學治療的病人與曾接受化學治療病人，其PSA值降低 $\geq 50\%$ 的比率分別為22.1%及23.2%。

在MDV3100-09臨床試驗 (STRIVE)，非轉移性和轉移性CRPC的病人中，使用enzalutamide的病人對總PSA反應率明顯高於使用bicalutamide治療的病人 (自基礎值降低 $\geq 50\%$)，81.3%對31.3%(差異= 50.0%, $p < 0.0001$)。

在MDV3100-14臨床試驗 (PROSPER)，非轉移性CRPC的病人中，使用enzalutamide的病人對總PSA反應率明顯高於使用安慰劑的病人(自基礎值降低 $\geq 50\%$)，76.3%對2.4%(差異= 73.9%, $p < 0.0001$)。

10.3 臨床前安全性資料

懷孕小鼠給予enzalutamide會導致胚胎-胎兒死亡及外觀和骨骼變化的發生率增加。Enzalutamide未進行生育力試驗，但在大鼠(4和26週)及狗(4、13 和39週)的試驗中觀察到生殖系統有萎縮、無精液/精液不足、和肥大/增生的現象，與enzalutamide的藥理活性一致。在小鼠(4週)、大鼠(4和26週)及狗(4、13 和39週)的試驗中，與enzalutamide有關的生殖器官變化為器官重量減少，合併前列腺和附睪的萎縮。在小



鼠(4週)和狗(39週)觀察到睪丸間質內細胞肥大和/或增生。其他的生殖組織變化，包括大鼠腦下垂體肥大/增生和精囊萎縮、狗睪丸精液不足和曲細精管變性。在大鼠乳腺注意到性別差異(雄性萎縮和雌性小葉增生)。這兩種物種的生殖器官變化與enzalutamide的藥理活性一致，並在8週恢復期之後逆轉或部分消退。這兩種物種在別的器官系統(包括肝臟)沒有其他重大的臨床病理或組織學變化。

在懷孕大鼠的試驗顯示，enzalutamide及/或其代謝物被傳遞給胎兒。懷孕第14天的大鼠以30 mg/kg (約人類最大劑量1.9倍)口服投與放射標記的 ^{14}C -enzalutamide後，在胎兒體內於4小時時達到最大放射活性，低於母體血漿，組織/血漿比為0.27。在72小時後，胎兒體內的放射活性降至最高濃度的0.08倍。

在授乳的大鼠試驗顯示，enzalutamide及/或其代謝物會分泌至乳汁中。授乳的大鼠以30 mg/kg (約人類最大劑量1.9倍)口服投與放射標記的 ^{14}C -enzalutamide後，在乳汁中於4小時時達到最大放射活性，為母體血漿的3.54倍。試驗結果也顯示，enzalutamide及/或其代謝物會經由乳汁傳遞至初生大鼠組織而後被排泄。

Enzalutamide在一標準系列的體外和體內試驗中都沒有基因毒性。在一項為期6個月的轉基因rasH2小鼠研究中，enzalutamide在劑量高達每天20 mg/kg ($\text{AUC}_{24\text{h}} \sim 317 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)時，沒有顯示致癌的可能性(未發現腫瘤)，該劑量造成的血漿曝露量類似於mCRPC病人每天接受160 mg的臨床曝露量($\text{AUC}_{24\text{h}} \sim 322 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)。

每天給予大鼠enzalutamide連續兩年導致腫瘤的發生率增加，其中包括雄鼠良性胸腺瘤、乳腺纖維腺瘤、睪丸良性Leydig細胞瘤、泌尿上皮乳頭瘤和膀胱癌，雌鼠卵巢良性顆粒細胞瘤，以及雌鼠、雄鼠的垂體遠端腺瘤。不能排除胸腺瘤、垂體腺瘤和乳腺纖維腺瘤以及泌尿上皮乳頭瘤和膀胱癌與人類的相關性。

Enzalutamide在體外不具光毒性。

11 藥物動力學特性

《依文獻記載》

Enzalutamide難溶於水。乳化劑/界面活性劑caprylocaproyl macrogolglycerides可增加enzalutamide的溶解度。在臨床前研究，當enzalutamide溶解於caprylocaproyl macrogolglycerides中，其吸收會增加。

Enzalutamide的藥物動力學已在前列腺癌病人和健康男性受試者進行評估。病人單次口服給藥後，enzalutamide的平均末相半衰期($t_{1/2}$)是5.8天(範圍2.8至10.2天)，約於一個月達到穩定狀態。每天口服給藥相對於單次給藥，enzalutamide累積約8.3倍。血漿濃度的每天波動很小(峰谷比值1.25)。Enzalutamide主要經由肝臟代謝清除，會產生一個活性和enzalutamide相等的活性代謝物，其在循環中的濃度大約與enzalutamide血漿濃度一樣。

吸收

Enzalutamide的最高血漿濃度(C_{max})於病人服藥後1-2小時觀察到。根據在人類進行的質量平衡研究，預測enzalutamide的口服吸收至少是84.2%。Enzalutamide不是外排運輸蛋白P-gp或BCRP的受質。在穩定狀態下，enzalutamide及其活性代謝物的平均 C_{max} 值分別是16.6 $\mu\text{g/mL}$ (變異係數[CV] 23%)及12.7 $\mu\text{g/mL}$ (30% CV)。

食物對吸收程度沒有臨床上顯著的影響。在臨床試驗中，enzalutamide的給藥無需考慮食物的影響。

分佈



病人口服單一劑量後，enzalutamide的平均擬似分佈體積(V/F)是110 L (29% CV)。Enzalutamide的分佈體積大於身體總水量，表示有廣泛的血管外分佈。嚙齒類動物研究顯示enzalutamide及其活性代謝物可以穿過血腦障壁。

Enzalutamide有97%至98%與血漿蛋白結合，主要是白蛋白。活性代謝物有95%與血漿蛋白結合。體外研究顯示，enzalutamide與其他蛋白結合率高的藥物(warfarin、ibuprofen和salicylic acid)之間沒有蛋白結合置換。

生物轉化

Enzalutamide被廣泛代謝。人類血漿中有兩種主要代謝物：N-desmethyl enzalutamide (活性)和carboxylic acid衍生物(無活性)。Enzalutamide主要被CYP2C8代謝，少部分被CYP3A4/5代謝(參閱7. 交互作用)，這兩者在活性代謝物形成上扮演某種角色。體外研究顯示，N-desmethyl enzalutamide被carboxylesterase 1代謝為carboxylic acid代謝物，carboxylesterase 1也在enzalutamide被代謝為carboxylic acid代謝物上扮演次要的角色。N-desmethyl enzalutamide在體外不會被CYP代謝。

在臨床使用條件下，enzalutamide是CYP3A4的強誘導劑，CYP2C9和CYP2C19的中度誘導劑，對CYP2C8則沒有臨床相關影響(參閱7. 交互作用)。

排除

Enzalutamide在病人的平均擬似清除率(CL/F)範圍從0.520到0.564 L/h。

口服給予¹⁴C-enzalutamide，給藥後77天回收84.6%放射活性物：尿中回收71.0% (主要是非活性的代謝物，只有微量enzalutamide和N-desmethyl enzalutamide)，糞便中回收13.6% (0.39%劑量為原型的enzalutamide)。

體外實驗資料顯示，enzalutamide不是OATP1B1、OATP1B3或OCT1的受質，N-desmethyl enzalutamide不是P-gp和BCRP的受質。

體外實驗資料顯示，enzalutamide及其主要代謝物在臨床相關濃度不會抑制下列運輸蛋白：OATP1B1、OATP1B3、OCT2或OAT1。

線性

在40至160 mg的劑量範圍，沒有觀察到重大偏離劑量比例。在超過一年的長期治療，個別病人的enzalutamide和活性代謝物的穩定狀態C_{min}值維持不變，顯示一旦達到穩定狀態，就呈現時間線性藥物動力學。

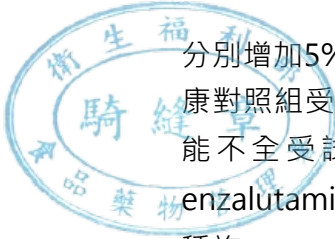
腎功能不全

未對enzalutamide完成正式的腎功能不全研究。臨床研究排除血清肌酸酐> 177 μmol/L (2 mg/dL)的病人。根據群體藥物動力學分析，計算肌酸酐清除率(CrCL) ≥30 mL/min的病人(用Cockcroft和Gault公式估計)無須調整劑量。Enzalutamide尚未在重度腎功能不全(CrCL < 30 mL/min)或末期腎病病人進行評估，因此治療這些病人時應該特別注意。間歇性血液透析或連續性可攜式腹膜透析不可能大幅度去除enzalutamide。

肝功能不全

肝功能不全對enzalutamide或其代謝物的總曝露量沒有顯著的影響。然而重度肝功能不全病人enzalutamide半衰期是健康者的2倍(分別為10.4天與4.7天)，可能與組織分佈的增加有關。

Enzalutamide藥物動力學的研究是在基礎值有輕度(N = 6)、中度(N = 8)或重度(N = 8)肝功能不全(分別是Child-Pugh Class A, B 或C)的受試者與22名肝功能正常且符合對照組條件的受試者執行。給與enzalutamide 160 mg單一劑量口服後，與健康對照組受試者相比，輕度肝功能不全受試者的AUC和C_{max}分別增加5%和24%，中度肝功能不全受試者的AUC和C_{max}分別增加29%和降低11%，在重度肝功能不全受試者之enzalutamide的AUC和C_{max}與健康受試者相較



分別增加5%和降低41%。至於未結合的enzalutamide加上未結合的活性代謝物的總和，與健康對照組受試者相比，輕度肝功能不全受試者的AUC和C_{max}分別增加14%和19%，中度肝功能不全受試者的AUC和C_{max}分別增加14%和降低17%，在重度肝功能不全受試者之enzalutamide的AUC和C_{max}與健康受試者相較分別增加34%和降低27%。

種族

對照性臨床研究的病人大多數是白人(> 75%)。根據來自日本和中國前列腺癌病人研究的藥物動力學資料，曝露量在群體之間沒有臨床相關差異。沒有足夠的資料評估enzalutamide在其他種族的藥物動力學潛在差異。

老年人

老年人群體藥物動力學分析顯示年齡對enzalutamide藥物動力學沒有臨床相關影響。

12 臨床試驗資料

《依文獻記載》

臨床療效和安全性

Enzalutamide的療效在3個惡化的轉移性前列腺癌病人的隨機安慰劑對照的多中心第三期臨床試驗[MDV3100-14 (PROSPER), CRPC2 (AFFIRM), MDV3100-03 (PREVAIL)]中確立，這些病人已經以雄性素去除療法[LHRH類似物或兩側睪丸切除後]治療後疾病惡化。

PREVAIL試驗納入未以化學療法治療過的轉移性CRPC病人；而AFFIRM試驗則納入以前用過docetaxel治療的轉移性CRPC病人；PROSPER試驗則納入非轉移性CRPC病人。此外，對mCSPC病人的療效也在一項隨機安慰劑對照的多中心第三期臨床試驗[9785-CL-0335 (ARCHES)]中確立。所有的病人繼續使用LHRH類似物或做過兩側睪丸切除術。

在活性治療組，enzalutamide的劑量為每天160 mg口服給藥。這4個臨床試驗(ARCHES、PROSPER、AFFIRM和PREVAIL)的對照組病人都是接受安慰劑，允許但不要求病人服用prednisone (容許的每天最大劑量為10 mg prednisone或等效劑量)。

PSA血清濃度的變化不一定能預測臨床效益。因此，這2個試驗都建議病人繼續接受研究治療，直到達到各試驗的停藥標準，如以下說明。

9785-CL-0335 (ARCHES) 試驗 (轉移性CSPC病人)

ARCHES試驗納入1150位mCSPC病人，按1:1的比例隨機分組，接受Enzalutamide加ADT或安慰劑加ADT治療 (ADT被定義為LHRH類似物或兩側睪丸切除術)。病人接受Enzalutamide 160 mg每天一次 (N = 574) 或安慰劑 (N = 576)。

兩個治療組之間的人口統計和基礎特性相當。隨機分組時，兩個治療組的年齡中位數都是70歲。總群體中大多數病人是高加索人(80.5%)；亞洲人佔13.5%，黑人則佔1.4%。進入試驗時，78%病人的美國東岸癌症臨床研究合作組織活動能力狀態 (ECOG PS) 評分是0分，22%病人是1分。

根據中央獨立評估委員會評定的影像學無疾病惡化存活期 (rPFS) 是主要療效指標，其定義是從隨機分組到影像學疾病惡化的第一個客觀證據或死亡 (從隨機分組到研究藥物停藥後24週內因任何原因死亡) 的時間，以先發生者為準。該試驗評估的關鍵次要療效指標是PSA開始惡化的時間、開始使用新的抗腫瘤療法的時間、檢測不到PSA的比率 (下降至<0.2 µg/L)、根據獨立評估委員會的客觀反應率 (RECIST 1.1版) 和整體存活期，請參見以下的表2。

與安慰劑相比，Enzalutamide使rPFS事件的風險降低61%，有統計顯著性[HR = 0.39 (95% CI: 0.30, 0.50); p < 0.0001]。至發生rPFS事件的中位時間在Enzalutamide組未達到，安慰劑組則為19.0個月 (95% CI: 16.6, 22.2)。

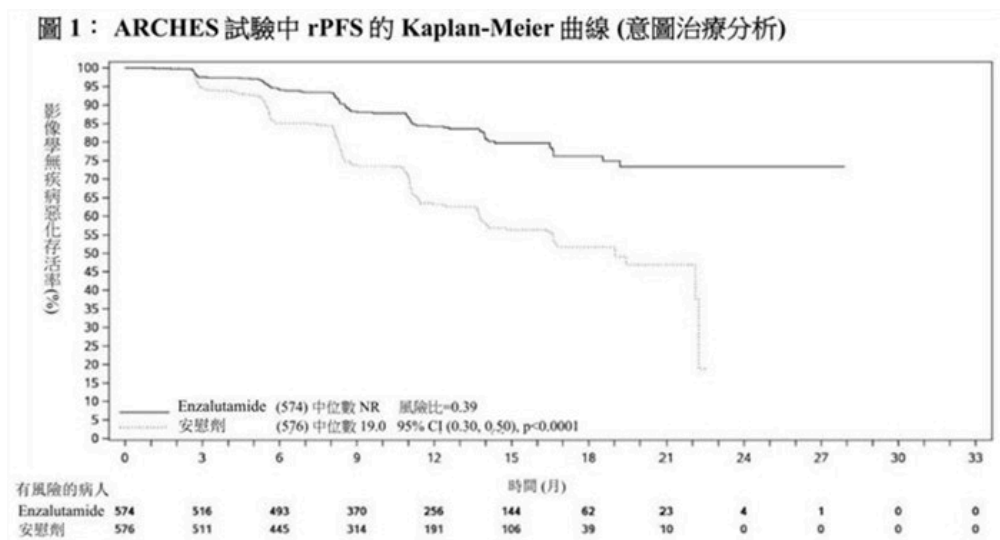
表 2：ARCHES試驗中使用 Enzalutamide 或安慰劑治療的病人的療效結果概要 (意圖治療分析)

	Enzalutamide 加 ADT (N=574)	安慰劑加ADT (N=576)
主要療效指標		
影像學無疾病惡化存活期		
事件數 (%)	91 (15.9)	201 (34.9)
中位數・月 (95% CI) ¹	NR	19.0 (16.6, 22.2)
風險比 (95% CI) ²	0.39 (0.30, 0.50)	
P值 ²	P < 0.0001	
挑選的次要療效指標		
整體存活期 ³		
事件數(%)	154 (26.8)	202 (35.1)
中位數・月(95%CI) ¹	NR (NR, NR)	NR (49.7, NR)
風險比 (95% CI) ²	0.66 (0.53, 0.81)	
P值 ²	P < 0.0001	
PSA開始惡化的時間 ⁴		
事件數(%)	45 (7.8)	189 (32.8)
中位數・月(95%CI) ²	NR (NR,NR)	NR (16.6, NR)
風險比(95%CI) ²	0.19 (0.13, 0.26)	
P值 ²	P < 0.0001	
開始使用新的抗腫瘤療法的時間		
事件數(%)	46 (8.0)	133 (23.1)
中位數・月(95%CI) ²	30.2 (NR, NR)	NR (16.6, NR)
風險比(95%CI) ²	0.28 (0.20, 0.40)	
P值 ²	P < 0.0001	
檢測不到PSA的比率(下降至<0.2μg/L)		
在基礎值可檢測到PSA的病人	511	506

在基礎值檢測不到PSA的病人	63	70
治療期間檢測不到PSA的病人	348/511 (68.1)	89/506 (17.6)
比率的95% CI	(63.9, 72.1)	(14.4, 21.2)
比率的差異(95%CI) ²	50.5% (45.3, 55.7)	
P值	P < 0.0001	
客觀反應率 (95%CI)		
在基礎值有可測量病灶的病人 · n	177	182
事件數 (%)	147 (83.1)	116 (63.7)
比率的95% CI	(76.7, 88.3)	(56.3, 70.7)
比率的差異 (95% CI) ²	19.3% (10.4, 28.2)	
P值	P < 0.0001	

NR = 未達到

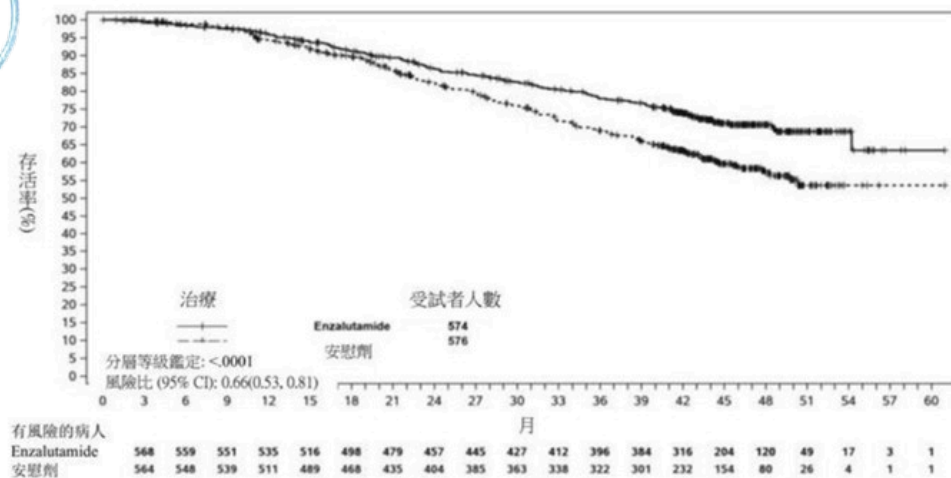
1. 使用Brookmeyer和Crowley法計算。
2. 根據預設的期末分析，數據截止日期為2021年5月28日。
3. 按病灶量 (低對高) 和先前使用docetaxel (是或否) 分層。
4. PSA惡化的定義是增量 $\geq 25\%$ ，高於最低點的絕對增量 $\geq 2 \mu\text{g/L}$ 。
5. Enzalutamide加ADT組提供了中位時間的估計值 (30.2個月)，但此估計值並不可靠，因為這是源自於大約30個月時僅存的風險病人觀察到的事件，導致Kaplan-Meier曲線末端垂直下降。



在觀察到356例死亡時進行的預設整體存活率期末分析顯示，與隨機接受安慰劑治療組相比，隨機接受Enzalutamide治療組的死亡風險降低34%，有統計顯著性 [HR = 0.66, (95% CI: 0.53; 0.81), $p < 0.0001$]。兩個治療組皆未達到整體存活率期中位數。



圖 2. ARCHES 試驗中期末整體存活率的 Kaplan-Meier 曲線 (意圖治療分析)



與安慰劑相比，Enzalutamide使PSA惡化的風險降低81.0%，有統計顯著性 [HR = 0.19 (95% CI : 0.13, 0.26); $p < 0.0001$]。Enzalutamide和安慰劑皆未達到PSA開始惡化的時間中位數 (95% CI)。

與安慰劑相比，Enzalutamide使開始使用新的抗腫瘤療法的風險降低72% [HR = 0.28 (95% CI : 0.20, 0.40); $p < 0.0001$]。

與安慰劑相比，Enzalutamide顯著增加PSA下降至檢測不到水平 ($< 0.2 \mu\text{g/L}$) 的機會。

Enzalutamide組檢測不到PSA的比率為68.1%，安慰劑組為17.6%。比率的差異有統計顯著性 [50.5% (95% CI: 45.3, 55.7); $p < 0.0001$]。Enzalutamide治療組病人的客觀反應率(以在基礎值有可測量的病灶並且軟組織病灶達到完全或部分反應的病人百分比計算)為83.1%，安慰劑組為63.7%。與安慰劑相比，Enzalutamide使客觀反應率提高19.3%，有統計顯著性。

ANZUP 1304 (ENZAMET) 試驗 (轉移性CSPC病人)

ENZAMET試驗納入1125位mCSPC病人，按1:1的比例隨機分組，接受每天一次之Enzalutamide 160 mg (N = 563) 或非類固醇抗雄性素 (NSAA, N = 562) 口服治療，試驗中所有病人均接受LHRH類似物或先前已做過兩側睪丸切除術。病人根據病灶量 (低或高)、併用抗骨吸收治療 (是或否)、共病 (ACE27: 0-1對2-3) 和預計使用總共6個週期docetaxel，其中0-2個週期容許在隨機分組前進行 (是或否) 分層。病人必須經由骨骼掃描呈陽性或CT或MRI掃描有轉移性病灶來確認轉移性前列腺癌。病人繼續治療直到經由CT、MRI或全身骨骼掃描證實臨床惡化。

在兩個治療組之間，下列人口統計和基礎特性相當。隨機分組時，Enzalutamide組的年齡中位數為69歲，NSAA組 (用bicalutamide、nilutamide或flutamide治療) 為68歲。大多數病人的ECOG 活動能力狀態評分是0分 (72%)，格里森分數 ≥ 8 (58%)。48% 病人有低病灶量，52% 病人有高病灶量。高病灶量被定義為有內臟轉移，若無內臟病灶則必須有4個或更多骨病灶，其中至少1個病灶必須位於脊椎和骨盆之外的骨結構中。10%病人併用抗骨吸收治療；75%病人沒有或有輕度共病 (ACE-27評分為0-1分)，45%病人接受6個週期的docetaxel，其中0-2個週期容許在隨機分組前進行。在初步分析時，整體存活期 (OS) 的中位追蹤時間為33.8個月。期中分析顯示，與傳統NSAA治療相比，接受Enzalutamide治療的病人死亡風險降低33%，有統計顯著性 [HR為0.67 (95% CI : 0.52, 0.86; $p = 0.0018$)]。

在期末分析時，OS 的中位追蹤時間為 68.2 個月。分析顯示，與傳統NSAA治療相比，接受Enzalutamide治療的病人死亡風險降低30%，有統計顯著性 [HR為0.70 (95% CI : 0.58, 0.83;

P < 0.0001]]。

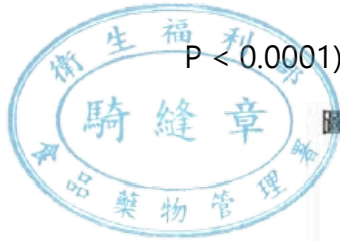
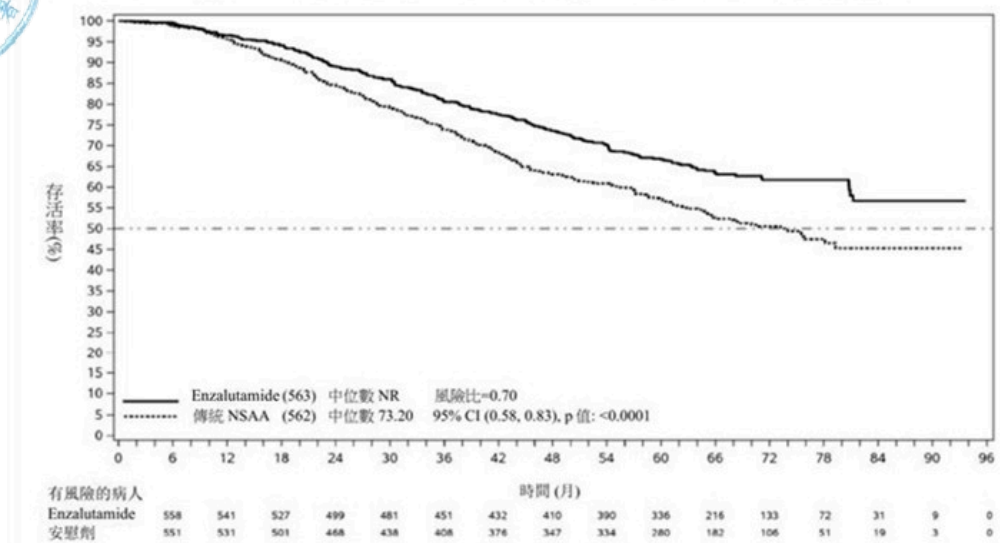


圖 3：ENZAMET 試驗中最終整體存活率的 Kaplan-Meier 曲線(意圖治療分析)



MDV3100-14 (PROSPER) 試驗 (非轉移性CRPC病人)

PROSPER試驗納入1401位無症狀的高風險非轉移性CRPC病人，他們繼續進行雄性素去除療法(ADT；其定義為LHRH類似物或已做過兩側睪丸切除術)。要求病人的PSA倍增時間 ≤ 10 個月，PSA ≥ 2 ng/mL，並由盲性中央獨立評估委員會(BICR)確認為非轉移性疾病。

容許有輕度至中度心衰竭病史的病人(NYHA I級或II級)和服用與降低癲癇發作閾值相關藥物的病人。排除有先前癲癇發作病史，患有可能使他們癲癇發作之疾病，或先前接受某些前列腺癌治療(即化療、ketoconazole、abiraterone acetate、aminoglutethimide和/或Enzalutamide)的病人。

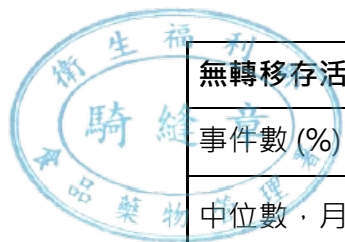
病人按2：1的比例隨機分組，接受Enzalutamide 160 mg每天一次(N = 933)或安慰劑(N = 468)。病人按前列腺特異性抗原(PSA)倍增時間(PSADT)(<6個月或 ≥ 6 個月)和使用骨標靶藥物(是或否)分層。兩個治療組之間的人口統計和基礎特性相當。隨機分組時，Enzalutamide組的年齡中位數為74歲，安慰劑組為73歲。該試驗中的大多數病人(約71%)是高加索人；亞洲人佔16%，黑人佔2%。81%病人的ECOG活動能力狀態評分是0分，19%病人的ECOG活動能力狀態評分是1分。

無轉移存活期(MFS)是主要療效指標，其定義是從隨機分組到治療停止後112天內影像學疾病惡化或無影像學疾病惡化證據之死亡的時間，以先發生者為準。在該試驗中評估的關鍵次要療效指標是PSA開始惡化的時間、首次使用新的抗腫瘤療法的時間(TTA)、整體存活期(OS)。其他次要療效指標包括首次使用細胞毒性化學治療的時間和無化療存活期。見下面的結果(表3)。

與安慰劑相比，Enzalutamide使影像學惡化或死亡的相對風險降低71%，有統計顯著性[HR = 0.29 (95% CI : 0.24, 0.35), p < 0.0001]。Enzalutamide組MFS中位數為36.6個月(95% CI : 33.1, NR)，安慰劑組則為14.7個月(95% CI : 14.2, 15.0)。在所有預設的病人次群組中，包括PSADT(<6個月或 ≥ 6 個月)、人口統計區域(北美、歐洲、世界其他地區)、年齡(<75或 ≥ 75)、使用先前的骨標靶藥物(是或否)，也觀察到一致的MFS結果。

表3：PROSPER試驗中的療效結果概要(意圖治療分析)

	Enzalutamide (N = 933)	安慰劑(N = 468)
主要療效指標		



無轉移存活期		
事件數 (%)	219(23.5)	228(48.7)
中位數・月 (95% CI) ¹	36.6 (33.1, NR)	14.7 (14.2, 15.0)
風險比 (95% CI) ²	0.29 (0.24, 0.35)	
P值 ³	P < 0.0001	
關鍵次要療效指標		
整體存活期 ⁴		
事件數(%)	288 (30.9)	178 (38.0)
中位數・月(95%CI) ¹	67.0 (64.0, NR)	56.3 (54.4, 63.0)
風險比 (95% CI) ²	0.734 (0.608, 0.885)	
P值 ³	P = 0.0011	
PSA開始惡化的時間		
事件數(%)	208 (22.3)	324 (69.2)
中位數・月(95%CI) ¹	37.2 (33.1, NR)	3.9 (3.8, 4.0)
風險比(95%CI) ²	0.07 (0.05, 0.08)	
P值 ³	P < 0.0001	
首次使用新的抗腫瘤療法的時間 (TTA)		
事件數(%)	142 (15.2)	226 (48.3)
中位數・月(95%CI) ¹	39.6 (37.7, NR)	17.7 (16.2, 19.7)
風險比(95%CI) ²	0.21 (0.17, 0.26)	
P值 ³	P < 0.0001	

NR = 未達到

1. 根據Kaplan-Meier估計值

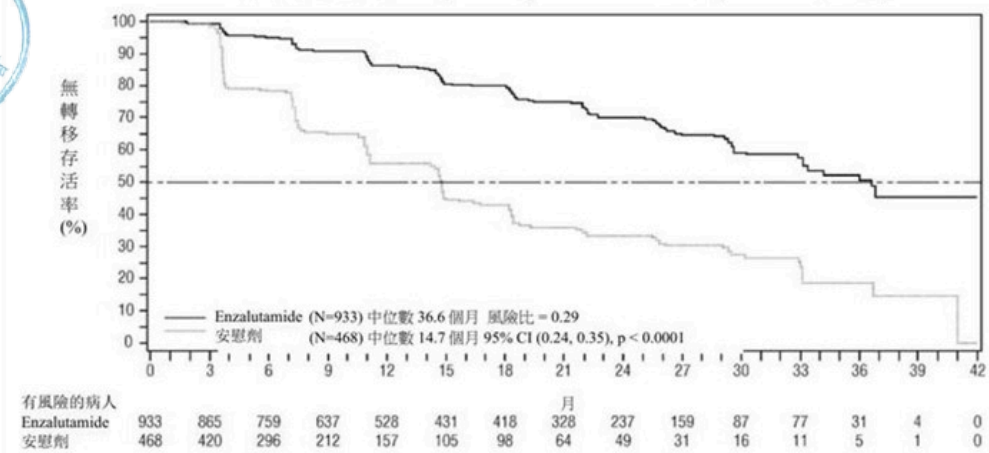
2. 風險比是根據Cox 回歸模型(以治療作為唯一的共變數) · 按PSA倍增時間和先前或同時使用骨標靶藥物分層。相對於安慰劑之風險比 < 1有利於Enzalutamide。

3. P值是根據分層的對數等級檢定 (Log-rank test) · 按PSA倍增時間 (<6個月或≥6個月) 和先前或同時使用骨標靶藥物 (是, 否)。

4. 根據預設的期中分析 · 數據截止日期為2019年10月15日。

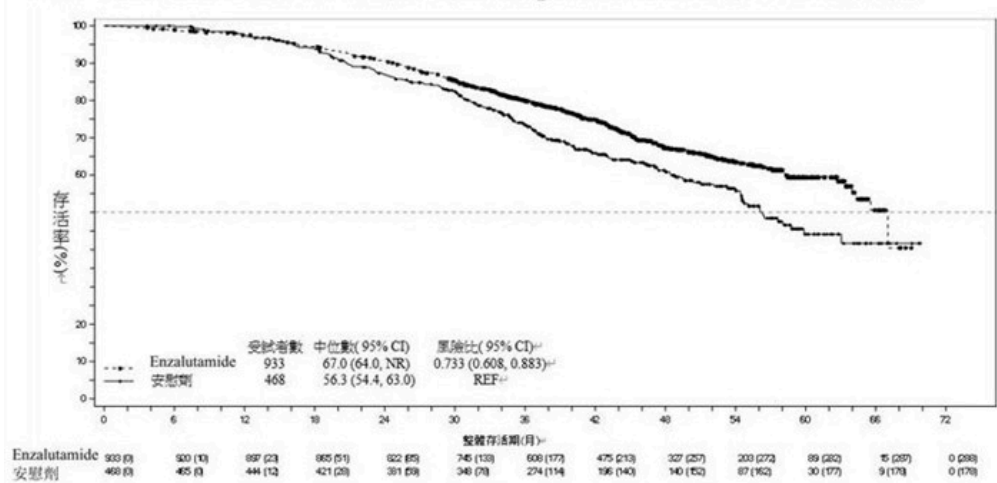


圖 4：PROSPER 試驗中無轉移存活率的 Kaplan-Meier 曲線(意圖治療分析)



在觀察到 466 例死亡時進行的整體存活率最終分析中，隨機分配至接受enzalutamide治療的病人與隨機分配至接受安慰劑治療的病人相比，整體存活期表現出統計學顯著的改善，死亡風險降低26.6% [風險比 (HR) = 0.734, (95% CI: 0.608; 0.885), $p = 0.0011$]。Enzalutamide組和安慰劑組的追蹤時間中位數分別為 48.6 和 47.2 個月。接受enzalutamide治療的病人有33%、接受安慰劑治療的病人有65%接受了至少一種可能延長整體存活期的後續抗腫瘤治療。

圖 5：PROSPER 研究中整體存活率的 Kaplan-Meier 曲線(意圖治療分析)

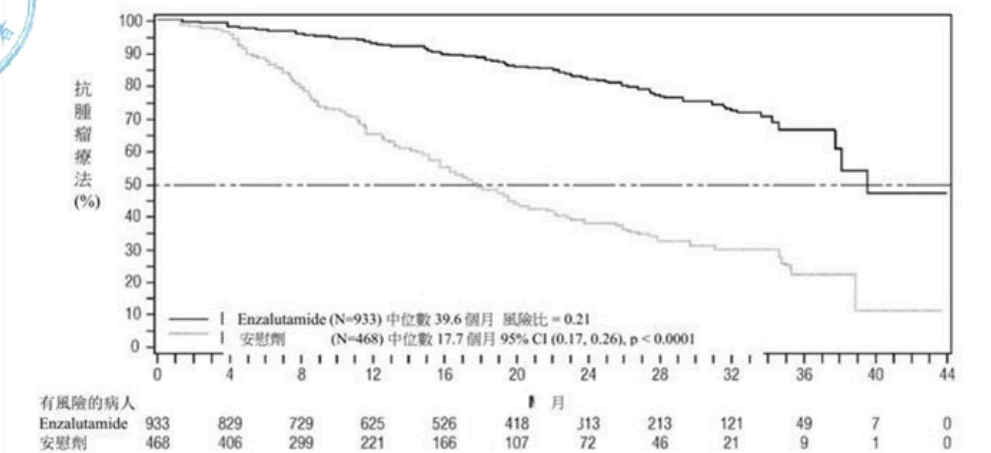


與安慰劑相比，Enzalutamide使PSA惡化的相對風險降低93%，有統計顯著性 [HR=0.07(95% CI : 0.05, 0.08) · $p < 0.0001$]。Enzalutamide組PSA開始惡化時間的中位數為37.2個月 (95% CI : 33.1, NR)，安慰劑組則為3.9個月 (95% CI : 3.8, 4.0)。

與安慰劑相比，Enzalutamide使首次使用新的抗腫瘤療法時間延遲，有統計顯著性[HR = 0.21 (95% CI : 0.17, 0.26) · $p < 0.0001$]。首次使用新的抗腫瘤療法的中位時間，Enzalutamide組為39.6個月 (95% CI : 37.7, NR)，安慰劑組為17.7個月 (95% CI : 16.2, 19.7)。



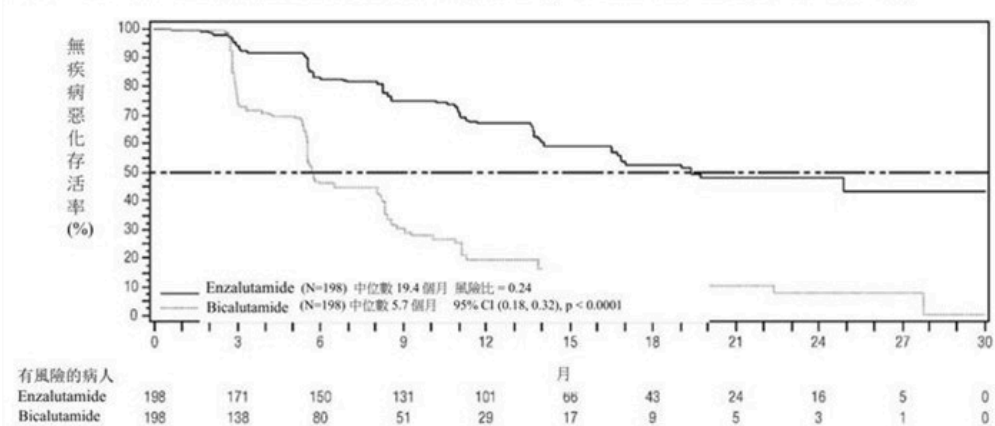
圖 6：PROSPER 試驗中首次使用新的抗腫瘤療法的時間的 Kaplan-Meier 曲線 (意圖治療分析)



MDV3100-09 (STRIVE)試驗 (未曾接受化學治療的非轉移性/轉移性CRPC病人)

STRIVE試驗納入396位非轉移性或轉移性CRPC病人，這些病人即使接受了第一線雄性素去除療法，仍有血清學或影像學疾病惡化，其被隨機分組，接受Enzalutamide 160 mg每天一次 (N = 198) 或bicalutamide 50 mg每天一次 (N = 198)。無疾病惡化存活期 (PFS) 是主要療效指標，其定義是從隨機分組到最早的影像學疾病惡化、PSA惡化、或試驗期間死亡客觀證據的時間。Enzalutamide 組的PFS中位數為19.4個月 (95% CI：16.5, 未達到)，bicalutamide 組則為5.7個月 (95% CI：5.6, 8.1) [HR = 0.24 (95% CI：0.18, 0.32), p < 0.0001]。在預設的各種病人次群組都觀察到Enzalutamide對PFS的效益超過bicalutamide。對於非轉移性次群組 (N = 139)，使用Enzalutamide 治療的70位病人中19人 (27.1%) 和使用bicalutamide 治療的69位病人中49人 (71.0%) 有PFS事件 (總共68例)。風險比為0.24 (95% CI：0.14, 0.42)，PFS事件的時間中位數在Enzalutamide組中未達到，而bicalutamide組為8.6個月。

圖 7：STRIVE 試驗中無疾病惡化存活率的 Kaplan-Meier 曲線 (意圖治療分析)



9785-CL-0222 (TERRAIN)試驗(未曾接受化學治療的轉移性CRPC病人)

TERRAIN試驗納入375位未曾接受化學治療及抗雄性激素療法的轉移性CRPC病人，其被隨機分組，接受enzalutamide 160 mg每天一次(N = 184)或bicalutamide 50 mg每天一次(N = 191)。

Enzalutamide組的PFS中位數為15.7個月，bicalutamide組則為5.8個月 [HR = 0.44 (95% CI: 0.34, 0.57), p < 0.0001]。以中央獨立評估委員會評估之影像學疾病惡化的客觀證據、骨骼相

關事件、開始新的抗腫瘤療法或死亡中，無論何者先發生，即為無疾病惡化存活期。在預設的各種病人次群組都觀察到一致的PFS效益。

MDV3100-03 (PREVAIL)試驗(未曾接受化學治療的轉移性CRPC病人)

共有1717位無症狀或有輕微症狀的未曾接受化學治療的病人，以1:1的比例隨機分組，口服 enzalutamide 160 mg 每天一次(N = 872)或口服安慰劑每天一次(N = 845)。允許納入有內臟疾病的病人，有輕度至中度心臟衰竭(NYHA一或二級)病史的病人，以及使用會降低痙攣發作閾值之藥物治療的病人。排除有痙攣發作病史或容易發生痙攣發作的情況，以及前列腺癌引起之中度或重度疼痛的病人。研究治療持續至疾病惡化(影像疾病惡化證據，骨骼相關事件或臨床表現疾病惡化現象)及開始使用細胞毒性化學治療或研究中藥物，或直到出現無法接受的毒性反應為止。

病人的人口統計學和基礎疾病特性方面，在治療組間大致相當。中位年齡為71歲(42-93歲)，種族分佈情形為77%白人，10%亞洲人，2%黑人及11%其他或未知的種族。68%病人的 ECOG 活動能力狀態評分是0分，32%病人的 ECOG 活動能力狀態評分是1分。依照簡式疼痛量表的定義(過去24小時內最劇烈的疼痛，以0到10計分)，67%人的基礎疼痛評估為0-1分(無症狀)，32%病人為2-3分(輕微症狀)。約45%病人在進入試驗時有可測量的軟組織疾病，12%病人有內臟(肺和/或肝)轉移。

共同主要療效指標為整體存活期和影像學無疾病惡化存活期(radiographic progression free survival, rPFS)。除了共同主要療效指標外，還使用開始細胞毒性化學治療的時間，最佳整體軟組織反應，發生第一次骨骼相關事件的時間，PSA反應(從基礎值降低 $\geq 50\%$)，PSA開始惡化的時間，和FACT-P總分開始下降的時間來評估治療效益。影像學惡化是用連續影像檢查評估的，依照前列腺癌臨床試驗工作小組2 (Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2, PCWG2) 的標準(用於骨病變)和/或實體腫瘤反應評估標準(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST 1.1版)的標準(用於軟組織病變)的定義。rPFS分析採用集中審查的影像學評估惡化。在出現540個死亡病例時對整體存活期進行預設的期中分析，與安慰劑組相比，enzalutamide治療組整體存活期表現出統計學顯著的改善，死亡風險降低29.4% [Hazard Rate, HR = 0.706, (95% CI: 0.60, 0.84), $p < 0.0001$]。在出現784個死亡病例時執行更新的存活分析。此分析的存活率與期中分析的結果一致(表2及圖1)。在更新的存活分析中，52%接受 enzalutamide 治療的病人及81%接受安慰劑治療的病人有接受後續性治療其轉移性去勢抗性的前列腺癌而可能延長整體存活期。5年PREVAIL數據的期末分析顯示，儘管有28%安慰劑組病人轉而改用enzalutamide，與安慰劑相比，enzalutamide治療組整體存活期仍表現出統計學顯著的增加[HR = 0.835, (95% CI: 0.75, 0.93); p 值 = 0.0008]。Enzalutamide組的5年整體存活率為26%，而安慰劑組為21%。

表 4: 於PREVAIL試驗中以Enzalutamide或安慰劑治療的整體存活期 (意圖治療分析)

	Enzalutamide (N = 872)	安慰劑 (N = 845)
預設的期中分析		
死亡人數 (%)	241 (27.6)	228 (35.4)
存活期中位數 (月) (95% CI)	32.4 (30.1, NR)	30.2 (28.0, NR)

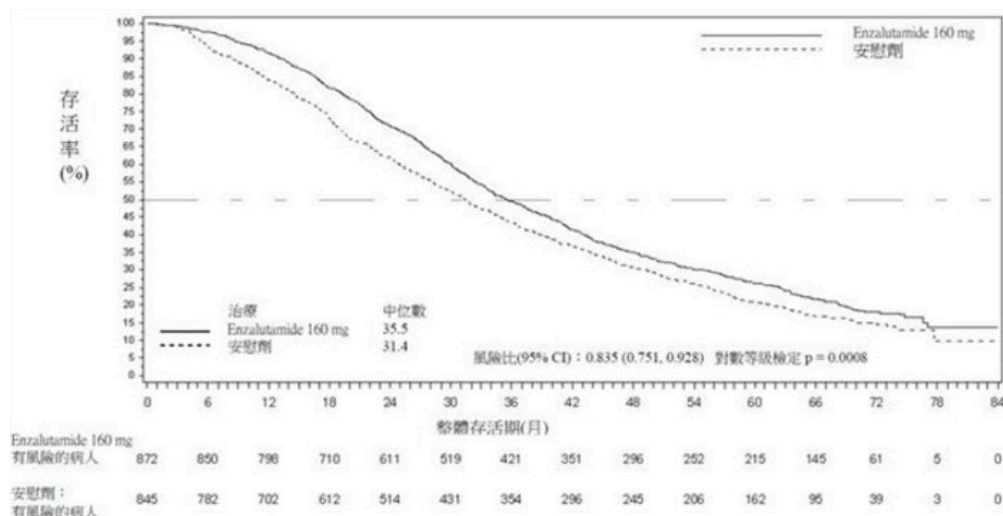
P值 ¹	P < 0.0001	
風險比 (95% CI) ²	0.29 (0.24, 0.35)	
更新的存活分析		
死亡人數 (%)	368 (42.2)	416 (49.2)
存活期中位數 (月) (95%CI)	35.3 (32.2, NR)	31.3 (28.8, 34.2)
P值 ¹	P = 0.0002	
風險比 (95% CI) ²	0.77 (0.67, 0.88)	
5年存活分析		
死亡人數 (%)	689 (79)	693 (82)
中位數 · 月(95%CI)	35.5 (33.5, 38.0)	31.4 (28.9, 33.8)
P值 ¹	P = 0.0008	
風險比(95%CI) ²	0.835 (0.75, 0.93)	

NR = 未達到

1. P值來自未分層的對數等級檢定(Log-rank test)

2. 風險比來自未分層比例風險模型。風險比 < 1 有利於Enzalutamide。

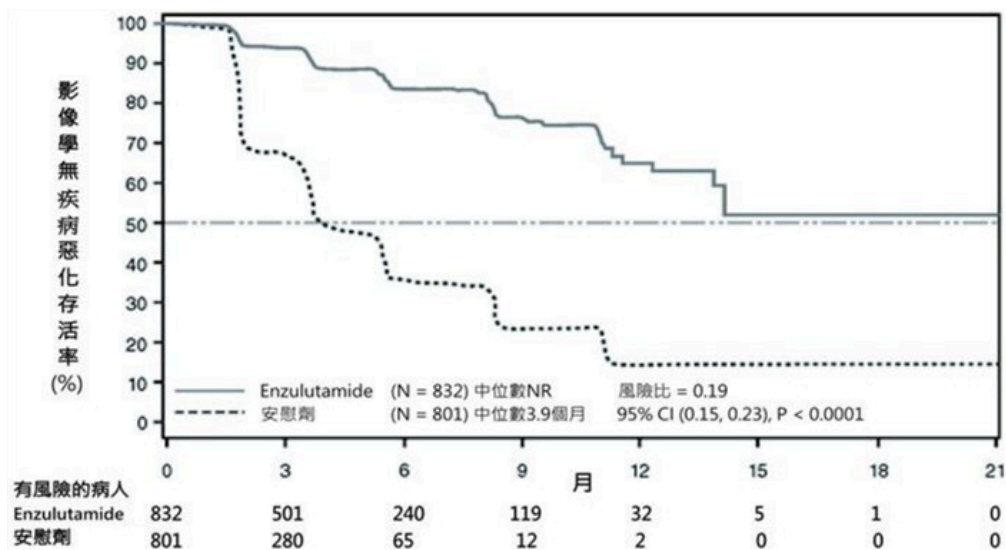
圖8：PREVAIL試驗中依據5年存活分析之Kaplan-Meier整體存活率曲線(意圖治療分析)



在預設的rPFS分析，證明在治療組之間有統計學顯著的改善，影像學疾病惡化或死亡的風險降低81.4% [HR = 0.19 (95% CI: 0.15, 0.23), p < 0.0001]。Enzalutamide組病人有118位 (14%) 和安慰劑組病人有321位 (40%) 發生影像學疾病惡化或死亡事件。Enzalutamide治療組之rPFS中位數未達到 (95% CI: 13.8, 未達到)，安慰劑組之rPFS中位數為3.9個月(95% CI: 3.7, 5.4)(圖9)。在預設的各種病人次群組都觀察到一致的rPFS效益 (如：年齡、基礎ECOG活動能力、基礎PSA及LDH、診斷時的格里森分數 (Gleason score)、及篩選時的內臟疾病)。根據預設的研究者評估影像學疾病惡化追蹤rPFS分析，證明治療組之間有統計學顯著的改善，影像學

疾病惡化或死亡風險降低69.3% [HR = 0.31 (95% CI: 0.27, 0.35), $p < 0.0001$]。Enzalutamide組的rPFS中位數為19.7個月，而安慰劑組為5.4個月。

圖9：PREVAIL試驗中影像學無疾病惡化存活率的Kaplan-Meier曲線(意圖治療分析)



初步分析時有1,633位病人被隨機分組。

除了共同主要療效指標外，下列前瞻性定義的指標也顯示有統計學顯著的改善。

Enzalutamide治療組病人開始細胞毒性化學治療的中位時間是28.0個月，安慰劑組是10.8個月 [HR = 0.35, (95% CI: 0.30, 0.40), $p < 0.0001$]。

Enzalutamide治療組病人與安慰劑組在基礎值有可測量的病灶並有客觀的軟組織反應之病人的比例各為58.8% (95% CI: 53.8, 63.7)及5.0% (95% CI: 3.0, 7.7)。在Enzalutamide組和安慰劑組之間，客觀的軟組織反應的絕對差異為 [53.9% (95% CI: 48.5, 59.1), $p < 0.0001$]。

Enzalutamide治療組的完全反應率為19.7%，而安慰劑組為1.0%；Enzalutamide治療組的部分反應率為39.1%，而安慰劑組為3.9%。

Enzalutamide顯著降低發生第一次骨骼相關事件的風險達28% [HR = 0.718 (95% CI: 0.61, 0.84), $p < 0.0001$]。骨骼相關事件的定義是前列腺癌的骨骼放射治療或手術、病理性骨折、脊髓壓迫、或改變抗腫瘤療法來治療骨骼疼痛。該分析包括587件骨骼相關事件，其中389件 (66.3%) 為骨骼放射治療，79件 (13.5%) 為脊髓壓迫，70件 (11.9%) 為病理性骨折，45件 (7.6%) 是改變抗腫瘤療法來治療骨骼疼痛及22件 (3.7%) 為骨骼手術。

Enzalutamide治療組病人的總PSA反應率 (定義是從基礎值降低 $\geq 50\%$) 明顯比安慰劑組更高，為78.0%比3.5% (差距 = 74.5%, $p < 0.0001$)。依照PCWG2標準，Enzalutamide治療組病人PSA開始惡化的中位時間為11.2個月，而安慰劑組為2.8個月 [HR = 0.17 (95% CI: 0.15, 0.20), $p < 0.0001$]。與安慰劑相比，Enzalutamide治療降低FACT-P下降的風險達37.5% ($p < 0.0001$)。Enzalutamide組FACT-P下降的中位時間是11.3個月，而安慰劑組是5.6個月。

CRPC2 (AFFIRM)試驗(以前接受過化學治療的轉移性CRPC病人)

一項隨機，安慰劑對照，多中心第三期臨床試驗評估Enzalutamide對於曾經接受docetaxel及正在使用LHRH類似物或已做過睪丸切除術治療的去勢抗性的轉移性前列腺癌病人的療效和安全性。共1199位病人以2:1的比例隨機分組，接受Enzalutamide 160 mg每天一次的口服劑量 (N = 800) 或安慰劑每天一次 (N = 399)。允許但不要求病人服用prednisone (容許的每天最大劑量為10 mg prednisone或等效劑量)。被隨機分組的病人持續治療到疾病惡化 (定義是影像

學證實疾病惡化或發生骨骼相關事件) 及開始新的全身性抗腫瘤治療、無法接受的毒性、或停藥為止。

下列病人人口統計學和基礎值疾病特性方面，在治療組間大致相當。中位年齡為69歲(41-92歲)，種族分佈為93%白人、4%黑人、1%亞洲人及2%其他人種。91.5%病人的ECOG活動能力狀態評分是0-1分，8.5%病人是2分。28%病人的平均簡式疼痛量表計分 ≥ 4 (隨機分組前，以病人在過去24小時內最劇烈疼痛來計算7天的平均值)。大部分病人 (91%) 有骨轉移23%有肺和/或肝轉移。在進入試驗時，41%被隨機分組的病人只有PSA惡化，而59%病人有影像學疾病惡化。在基礎值有51%病人使用 bisphosphonates。

AFFIRM試驗排除容易發生痙攣發作的醫療情況 (參閱8.1臨床重要副作用/不良反應)及使用會降低痙攣發作閾值的藥物，以及有臨床上顯著的心血管疾病如未控制的高血壓、最近發生心肌梗塞或不穩定型心絞痛、紐約心臟學會三或四級心臟衰竭 (除非射出分率 $\geq 45\%$)、臨床上顯著的心室心律不整或房室傳導阻滯 (未使用永久性心律調節器)的病人。

在520人死亡後進行試驗計劃書預設的期中分析顯示，與安慰劑組相較，Enzalutamide治療組整體存活期表現出統計學顯著的優勢 (表5和圖10, 11)。

表 5：在AFFIRM試驗中無論是Enzalutamide治療組或安慰劑組病人的整體存活期(意圖治療分析)

	Enzalutamide (N = 800)	安慰劑(N = 399)
死亡人數 (%)	308 (38.5)	212 (53.1)
存活期中位數 (月) (95% CI)	18.4 (17.3, NR)	13.6 (11.3, 15.8)
P值 ¹	P < 0.0001	
風險比 (95% CI) ²	0.63 (0.53, 0.75)	

NR = 未達到

1. P值來自按ECOG活動能力狀態評分(0-1比2)和平均疼痛計分(< 4 比 ≥ 4)分層的對數等級檢定(Log-rank test)
2. 風險比來自分層比例風險模型。風險比 < 1有利於enzalutamide

圖10：AFFIRM試驗中整體存活率的Kaplan-Meier曲線(意圖治療分析)

圖3：AFFIRM試驗中整體存活率的Kaplan-Meier曲線(意圖治療分析)

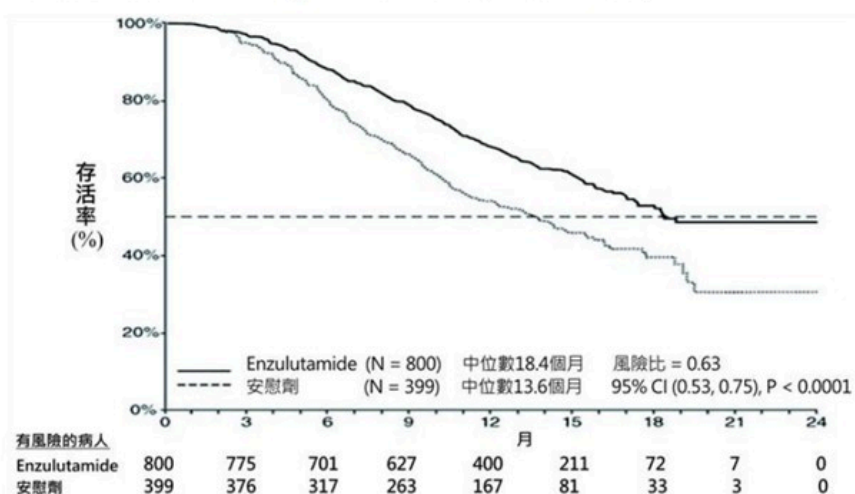
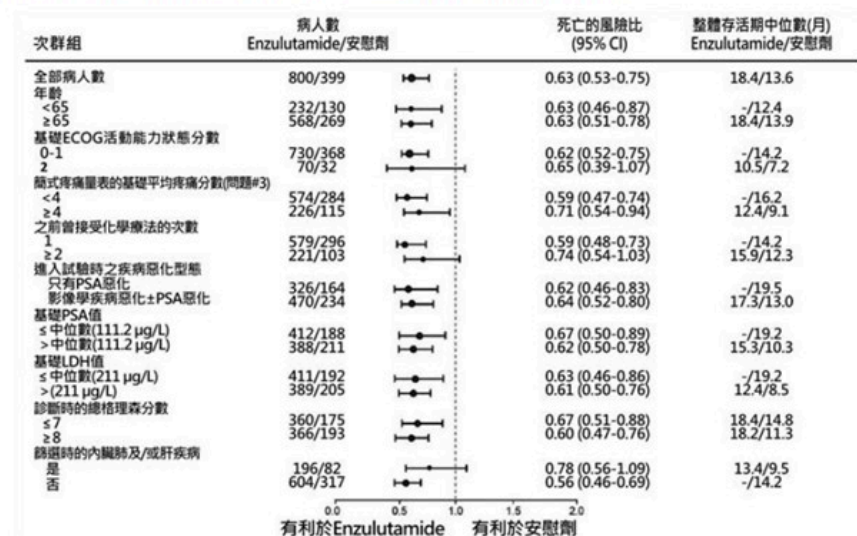


圖11：AFFIRM試驗各次群組的整體存活期 - 風險比和95%信賴區間

圖4：AFFIRM試驗各次群組的整體存活期—風險比和95%信賴區間



ECOG：Eastern Cooperative Oncology Group (美國東岸癌症臨床研究合作組織)；BPI-SF：Brief Pain Inventory-Short Form (簡式疼痛量表簡表)；PSA：Prostate Specific Antigen (前列腺特異性 抗原)

除了觀察到整體存活期改善外，重要的次要指標 (PSA惡化，影像學無疾病惡化存活期和發生第一次骨骼相關事件的時間) 也支持Enzalutamide在多重檢定調整後具有統計學上的顯著性。

研究者使用RECIST 1.1版對軟組織和骨骼掃描中出現2處或以上骨病變所評估的影像學無疾病惡化存活期，在Enzalutamide治療組病人為8.3個月，而安慰劑組為2.9個月[HR = 0.40, (95% CI: 0.35, 0.47), $p < 0.0001$]。該分析包含216件無疾病惡化記錄死亡和645例有疾病惡化記錄事件，其中303件 (47%) 因軟組織惡化，268例 (42%) 因骨病變惡化，74件 (11%) 因軟組織和骨二者之病變。

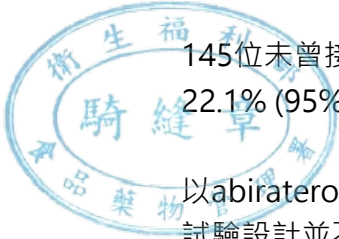
Enzalutamide治療組證實PSA下降50%或90%的病人比率分別是54.0%和24.8%，而安慰劑組分別是1.5%和0.9% ($p < 0.0001$)。Enzalutamide治療組病人PSA惡化的中位時間為8.3個月，安慰劑組為3.0個月 [HR = 0.25, (95% CI: 0.20, 0.30), $p < 0.0001$]。

Enzalutamide治療組病人發生第一次骨骼相關事件的中位時間為16.7個月，安慰劑組為13.3個月[HR = 0.69, (95% CI: 0.57, 0.84), $p < 0.0001$]。骨骼相關事件的定義是骨骼放射治療或手術、病理性骨折、脊髓壓迫，或改變抗腫瘤療法來治療骨骼疼痛。該分析包括448件骨骼相關事件，其中277件 (62%) 是骨骼放射治療、95件 (21%) 是脊髓壓迫、47件 (10%) 是病理性骨折、36件 (8%) 是改變抗腫瘤療法來治療骨骼疼痛及7件 (2%)是骨骼手術。

9785-CL-0410試驗 (轉移性去勢抗性的前列腺癌病人使用abiraterone後再給予Enzalutamide)

本試驗為一個單組試驗，214位持續惡化的轉移性去勢抗性前列腺癌病人給予至少24週的abiraterone acetate併用prednisone治療後，再以Enzalutamide (160 mg一天一次) 治療。rPFS (radiologic progression free survival，本試驗的主要評估終點) 中位數為8.1個月(95% CI: 6.1, 8.3)。整體存活期中位數沒有達到。PSA反應率 (自基礎值降低 $\geq 50\%$) 為22.4% (95% CI: 17.0, 28.6)。

69位曾接受化學治療的病人，其rPFS中位數為7.9個月 (95% CI: 5.5, 10.8)。PSA反應率為23.2% (95% CI: 13.9, 34.9)。



145位未曾接受化學治療的病人，其rPFS中位數為8.1個月 (95% CI: 5.7, 8.3)。PSA反應率為22.1% (95% CI: 15.6, 29.7)。

以abiraterone治療後再給予Enzalutamide的部分病人，其反應率有限，目前不清楚原因。本試驗設計並不能確認哪些病人可以獲得治療效益或是使用Enzalutamide和abiraterone的最佳順序。

13 包裝及儲存

13.1 包裝

8-1000粒PVC/ACLAR-Alu鋁箔盒裝。

13.2 效期

如外包裝所示。

13.3 儲存條件

儲存於25°C以下。

13.4 儲存注意事項

請置於孩童無法看見及取得之處。

14 病人使用須知

Enzalutamide不可由病人或其照顧者以外的人處理。根據其在小鼠中觀察到的作用機制和胚胎-胎兒毒性，enzalutamide可能會傷害正在發育的胎兒。懷孕或可能懷孕的女性不可以在沒有保護(例如手套)的情況下處理損壞或打開的enzalutamide膠囊。(參閱10.3 臨床前安全性資料)

製造廠

Intas Pharmaceuticals Limited

Plot No. 5 to 14, Pharmez Near Village Matoda, Tal-Sanand,
City: Matoda, Dist: Ahmedabad, Gujarat State, India

藥商

健喬信元醫藥生技股份有限公司

新竹縣湖口鄉工業一路6號