



恩扎卢胺软胶囊
(安可坦®)

阿斯泰来 (中国) 投资有限公司

目录

CONTENTS

1

药品基本信息

2

安全性

3

有效性

4

经济性

5

创新性

6

公平性

1. 药品基本信息

- ◆ 通用名：**恩扎卢胺软胶囊**。
- ◆ 注册规格：**40mg/粒**。
- ◆ 中国大陆首次上市时间：**2019年11月18日**。
- ◆ 目前大陆地区同通用名药品的上市情况：**共2家**。
- ◆ 全球首个上市国家/地区及上市时间：**2012年, 美国**。
- ◆ 是否为OTC药品：**否**。
- ◆ 参照药品建议：**达罗他胺片**。



适应症

1. 高危转移风险的非转移性去势抵抗性前列腺癌（NM-CRPC）成年患者；
2. 雄激素剥夺治疗（ADT）失败后无症状或有轻微症状且未接受化疗的转移性去势抵抗性前列腺癌（CRPC）成年患者的治疗。

疾病基本情况

- 文献报道2017年中国前列腺癌发病例数为14.49万，且发病率呈逐年上升趋势，正逐步成为影响中老年男性健康的重要疾病。
- 非转移性去势抵抗性前列腺癌（NM-CRPC）是指仅存在PSA持续升高且维持去势状态，但没有影像学检查可发现转移灶的前列腺癌患者。按照NM-CRPC患者占全部前列腺癌的**3%**计算，年发病总人数约为**4347人**。

用法用量

推荐剂量为160 mg 恩扎卢胺（4粒40 mg软胶囊），每日1次，口服。

2. 安全性

国内外不良反应发生情况

- 基于目前数据，恩扎卢胺用于NM-CRPC 安全性**良好**，患者可耐受。

药品说明书记载的安全性信息¹

- 常见的不良反应为乏力/疲乏、食欲下降、潮热、关节痛、头晕/眩晕、高血压、头痛和体重降低。

与目录内同类药品安全性方面优势和不足

- 与阿帕他胺、达罗他胺相比：3项关键III期研究PROSPER（恩扎卢胺）、SPARTAN（阿帕他胺）和ARAMIS（达罗他胺）显示3个二代ARI在大部分患者中均耐受性良好，在药物长期暴露下因AE导致停药率均较低²。
- 恩扎卢胺及达罗他胺药物相互作用（DDI）对比³：

DDI	联合用药	恩扎卢胺	达罗他胺
对其他药物影响	BCRP (呋塞米/速尿、氟伐他汀、阿托伐他汀、瑞舒伐他汀)	影响较小 ^{3, 4}	联合用药可能升高血药浓度，可能 增加 相关药物不良事件的发生。达罗他胺会使瑞舒伐他汀暴露增加5.2倍，应避免与瑞舒伐他汀和BCRP底物联合给药 ⁵ 。
其他药物对产品影响	CYP3A4抑制剂 (酮康唑、利托那韦、克拉霉素)	无相互作用	联合用药会使达罗他胺的暴露量升高，这可能 增加 达罗他胺不良反应的风险。
	CYP3A4诱导剂 (利福平)	无相互作用	联合用药可能 降低 达罗他胺的血浆浓度。
	P-gp诱导剂 (利福平、苯巴比妥、苯妥英钠)	无相互作用	联合用药可能 降低 达罗他胺的血浆浓度。

BCRP: 乳腺癌耐药蛋白; P-gp: P-糖蛋白;

1. 恩扎卢胺软胶囊说明书。

2. Brave M, et al. Clin Cancer Res. 2020 Sep 15;26(18):4717-4722.

3. J Pers Med. 2021 Nov 12;11(11):1190. doi: 10.3390/jpm11111190.

4. Poondru S, et al. Clin Transl Sci. 2022 May;15(5):1131-1142.

5. 达罗他胺片说明书。

3. 有效性 1/4

• 国内外指南一致强烈推荐恩扎卢胺用于高危转移风险的NM-CRPC患者。



1. CUA指南2019

2. AUA2020-Advanced Prostate Cancer Guideline.

3. 中国临床肿瘤学会前列腺癌诊疗指南2021.

4. NCCN guidelines_prostate cancer (V4. 2022) .

5. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer 2022.

6. 2022版前列腺癌诊疗指南

3. 有效性 2/4

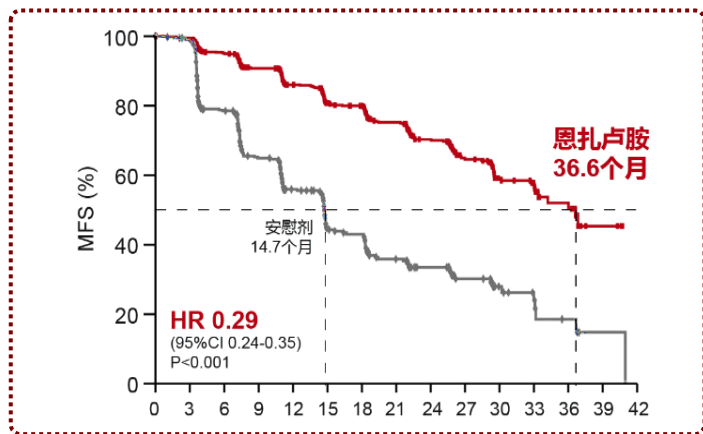
与安慰剂相比



恩扎卢胺治疗NM-CRPC患者均显著延长MFS和OS，降低PSA进展风险。

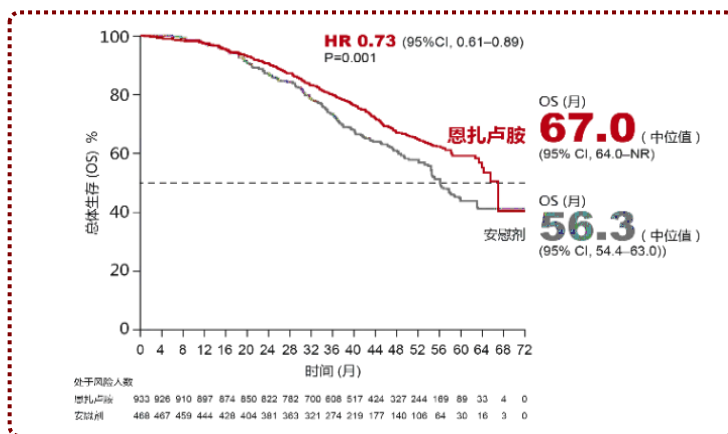
PROSPER研究¹

(数据截至2017年6月28日)



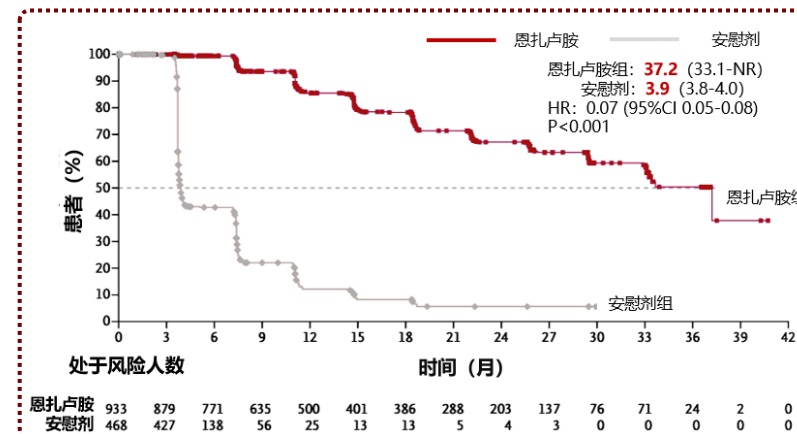
PROSPER研究²

(数据截至2019年10月15日)



PROSPER研究¹

(数据截至至2017年6月)



- 相比安慰剂组，恩扎卢胺组患者：
 - ✘ MFS: 疾病转移或死亡风险降低**71%**
 - ✘ OS: 死亡风险降低**27%**
 - ✘ PSA: 进展风险降低**93%**

药品审评报告摘要：PROSPER 研究结果表明，恩扎卢胺显著改善了高危NM-CRPC 患者的MFS，显著降低了远处转移或死亡的风险，具有显著的临床意义和统计学意义。在关键次要终点至PSA 进展时间，恩扎卢胺组的PSA 进展风险相比安慰剂组呈统计学显著、有临床意义的降低（93.4%；HR=0.07，P<0.001）。

1. Hussain M, et al. N Engl J Med. 2018 Jun 28;378(26):2465-2474.
2. Sternberg CN, et al. N Engl J Med. 2020;382(23):2197-2206.

3. 有效性 3/4

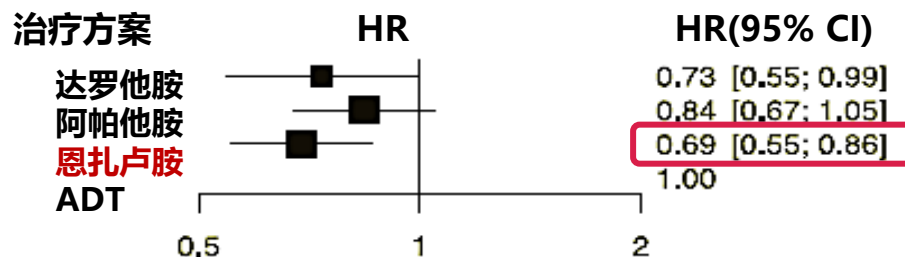
与达罗他胺等相比



两项3期临床研究Meta分析：
恩扎卢胺在PSADT≤6个月患者中，MFS、OS最佳获益可能性在新型ARi中均排名第一^{1,2}。

荟萃分析¹： PSADT≤6个月的nmCRPC患者中 恩扎卢胺的最佳OS获益可能性在新型ARi中排名第一

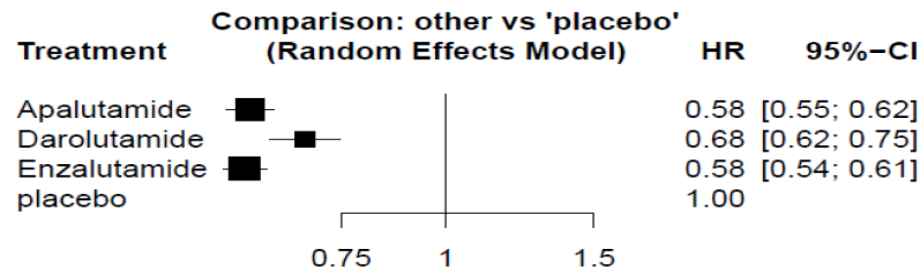
of apalutamide (HR: 0.84, CrI: 0.67–1.05). Based on NMA-derived ranking quantifying the highest likelihood of providing maximal OS benefit in patients with PSA-DT ≤ 6 months, enzalutamide ranked first (P-score: 0.84), followed by darolutamide (P-score: 0.70).



- 一项网络荟萃分析：纳入SPARTAN、PROSPER和ARAMIS研究的数据，评估三种新型AR（达罗他胺、阿帕他胺和恩扎卢胺）与雄激素剥夺（ADT）治疗相比的疗效和安全性。

荟萃分析²： PSADT≤6个月的nmCRPC患者中 恩扎卢胺的最佳MFS获益可能性在新型ARi中排名第一

ure. 3A). Compared with darolutamide, apalutamide and enzalutamide resulted in significantly improved MFS. Based on analysis of the treatment ranking, enzalutamide had the highest likelihood of providing the maximal MFS (P score: 0.8768), closely followed by apalutamide (P score: 0.7875)



- 一项网络荟萃分析：纳入SPARTAN、PROSPER和ARAMIS研究的数据，评估三种新型AR（达罗他胺、阿帕他胺和恩扎卢胺）与雄激素剥夺（ADT）治疗相比的疗效和安全性。



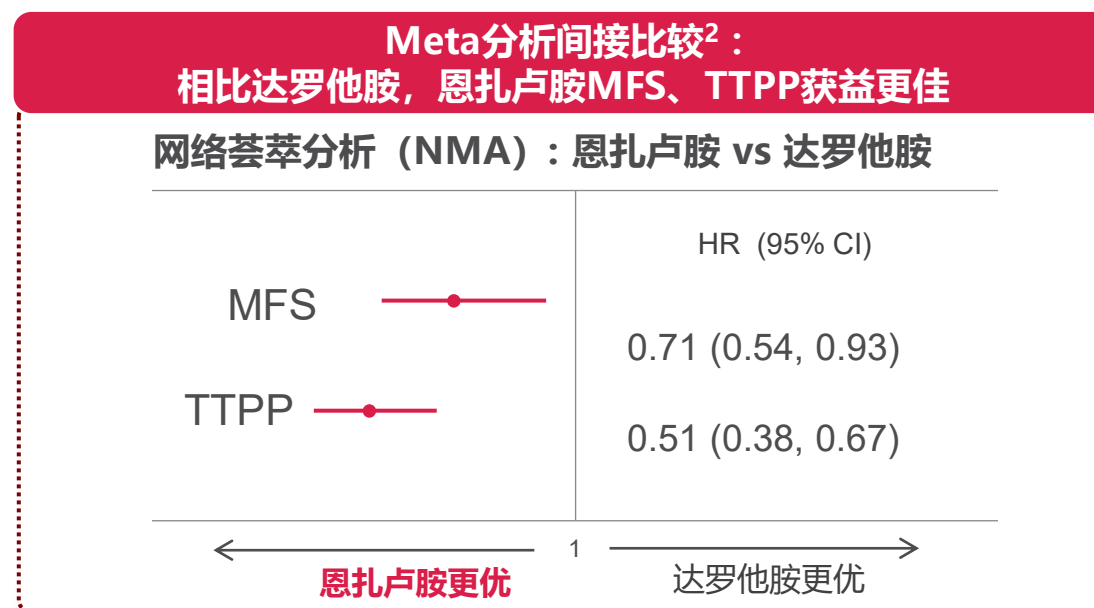
1. Mike Wenzel et al. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2021 May 30.

2. Mori K, et al. Int J Clin Oncol. 2020 Nov;25(11)1892-1900 & Supplementary Figure.3, 5.

* ARi: 雄激素受体抑制剂

3. 有效性 4/4

Meta分析间接比较 ¹ : 相比达罗他胺, 恩扎卢胺MFS、PSA-PFS获益更佳		
间接比较结果	恩扎卢胺 vs. 达罗他胺	
	HR	95% CI
MFS	0.71	0.54-0.93
PSA-PFS	0.54	0.40-0.72
至化疗时间	0.64	0.42-0.96



• 基于2020年1月25日前PubMed, MEDLINE, 和SCOPUS数据库中有关恩扎卢胺、阿帕他胺和达罗他胺在nmCRPC患者中的研究进行检索, 最终纳入PROSPER、SPARTAN和ARAMIS三项研究进行网络荟萃分析, 以间接比较这些药物的肿瘤预后和不良事件情况。

• 研究描述: 一项网络荟萃分析 (NMA), 旨在比较恩扎卢胺与阿帕他胺、达罗他胺和比卡鲁胺在治疗nmCRPC患者中的疗效。共纳入包含PROSPER, SPARTAN, ARAMIS, STRIVE在内的四项3期临床研究数据, 关键性终点包括MFS、OS、TTPP、TTCH。

* MFS: 无转移生存期; PSA-PFS: 无PSA进展生存期; OS: 总生存期; TTPP: 至PSA进展时间; TTCH: 首次使用细胞毒性化疗时间。



1. Kumar J, et al. Urol Oncol. 2020 Nov;38(11):826-834
2. Beer TM et al. ASCO Genitourinary Cancers Symposium (Feb. 11-13, 2021); abstract No. 101

5. 创新性 1/2

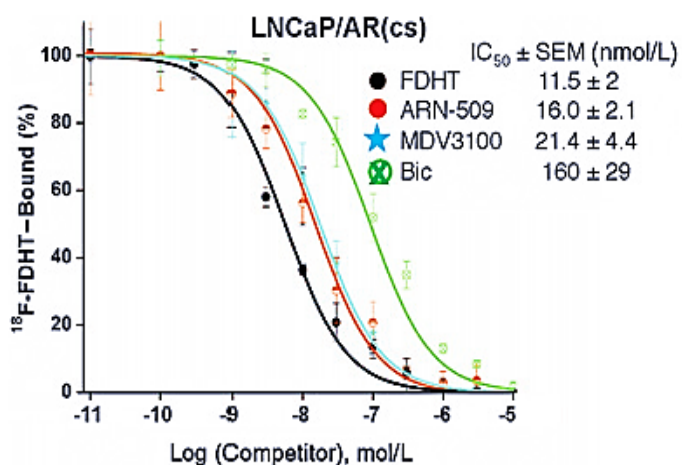
- 恩扎卢胺是全球首个获批上市的第二代ARI，与AR亲和力是比卡鲁胺5~8倍¹。
- 作用机制上，抑制AR核转位的能力，恩扎卢胺优于阿帕他胺，优于达罗他胺²。
- 不同PC细胞系中，恩扎卢胺均可有效抑制AR及PC细胞生存，且在部分AR变异情况下（如T878A突变）显著强于阿帕他胺及达罗他胺³。

第一步：与AR竞争性结合¹

第二步：抑制AR核转位²

第三步：抑制AR在核内与DNA的结合

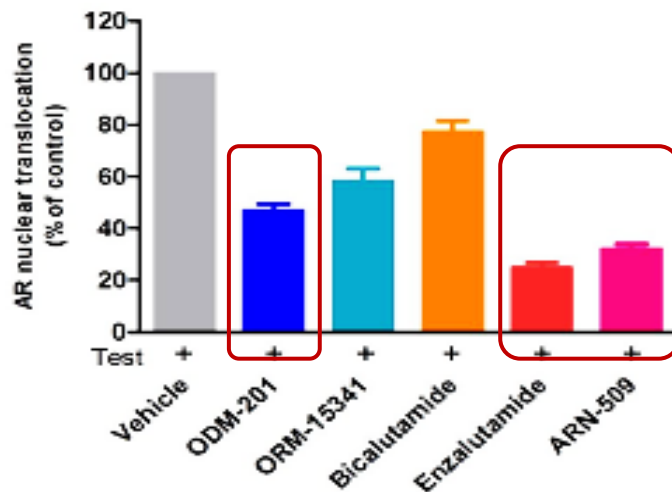
1 恩扎卢胺对雄激素受体的亲和力更高、拮抗作用更强



※ AR结合能力：
恩扎卢胺与阿帕他胺相似，显著强于比卡鲁胺

• 在AR过表达的LNCaP细胞系（模拟CRPC）中评估不同ARI与¹⁸F-二氢睾酮（¹⁸F-FDHT）竞争性结合的能力

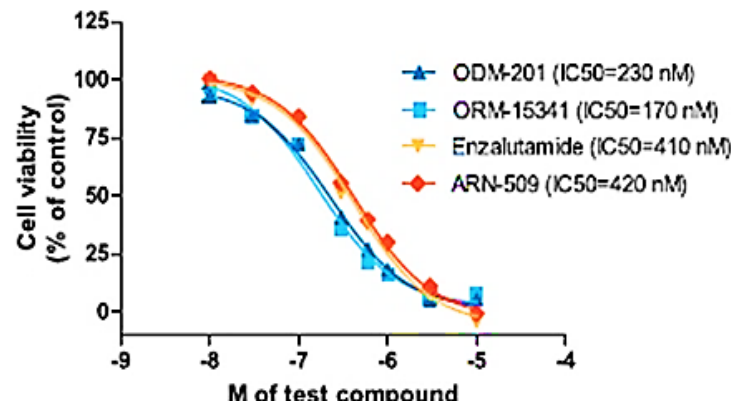
2 恩扎卢胺更强效抑制AR复合物核移位



※ 抑制AR核转位：
恩扎卢胺 > 阿帕他胺 > 达罗他胺

• 一项体外的细胞培养试验（LNCaP细胞系**），通过进入核内的AR比例，显示抑制AR核移位的能力越强

3 三个ARI均有效抑制AR下游基因表达转录



※ 抑制AR下游基因表达能力，影响细胞活性：
恩扎卢胺~阿帕他胺~达罗他胺

• 一项体外的细胞培养试验（VCaP细胞系***），通过测定细胞活性，显示ARI对AR下游基因表达转录的抑制作用

1. Clegg NJ, et al. Cancer Res. 2012 Mar 15;72(6):1494-503. 3. SUGAWARA T, et al. Int J Cancer, 2019, 145(5):1382-1394.
2. Moilanen AM, et al. Sci Rep. 2015;5:12007.

*** VCaP: CRPC 患者骨转移灶来源细胞系，内源性AR基因扩增和AR过表达

** LNCaP: AR过表达细胞系 PC: 前列腺癌



5. 创新性 2/2

该创新带来的疗效或安全性方面的优势

- 恩扎卢胺是目前唯一拥有相对一代ARI治疗获益证据的二代ARI。
- STRIVE研究中139例nmCRPC患者人群结果显示：相比比卡鲁胺组，恩扎卢胺治疗可显著降低nmCRPC患者疾病进展或死亡风险**74%** (HR =0.24, 95% CI: 0.14-0.42, P < 0.001) ，且显著提高PSA50 (91% vs. 42%, P < 0.001) 及PSA90 (76% vs. 12%, P < 0.001) 应答率，推迟PSA进展时间和降低PSA进展风险 (未达到 vs. 11.1月, HR 0.18, P < 0.001) 。

应用创新：提高患者服药依从性

	恩扎卢胺	达罗他胺
服用次数	每日 1 次，每次4粒 (40mg/粒)	每日 2 次，每次2片 (300mg/片)
伴餐服用	优 非必需 ，伴餐或不伴餐均可	必需
肝功能调整剂量	优 轻中重度肝功能损害患者均 不需调整 剂量	中度减量至半量，重度未知
使用时间/经验：FDA首次获批时间	2012年8月	2019年8月

6. 公平性

10

所治疗疾病大陆地区年发病患者总数

- 文献报道2017年中国前列腺癌发病例数为14.49万，按照NM-CRPC患者占全部前列腺癌的3%计算，中国NM-CRPC患者发病总人数约为4347人。

是否能弥补药品目录保障短板

- 恩扎卢胺**扩大人群适用范围**（糖尿病、心血管疾病等共病群体）。PSADT \leq 6个月的NM-CRPC患者，恩扎卢胺OS和MFS获益最佳可能性均排名第一，满足该人群治疗需求，有效填补空白。

临床管理难度

- 本次恩扎卢胺申报的NM-CRPC适应症人群定义清晰，经办审核难度小，临床滥用风险低。