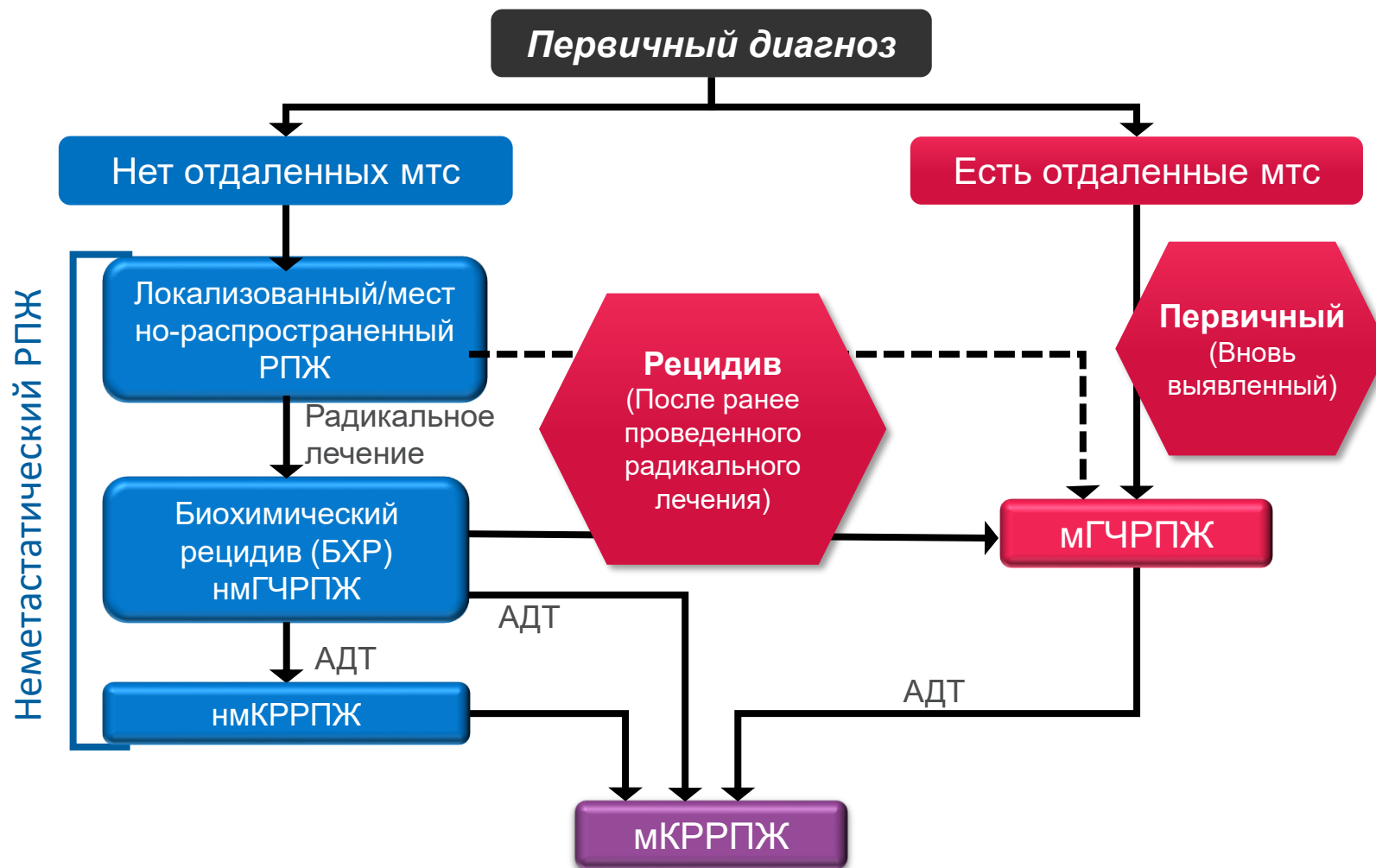


Подходы к лечению больных мГЧРПЖ. Место препарата энзалутамид

Информация предназначена для специалистов
здравоохранения.

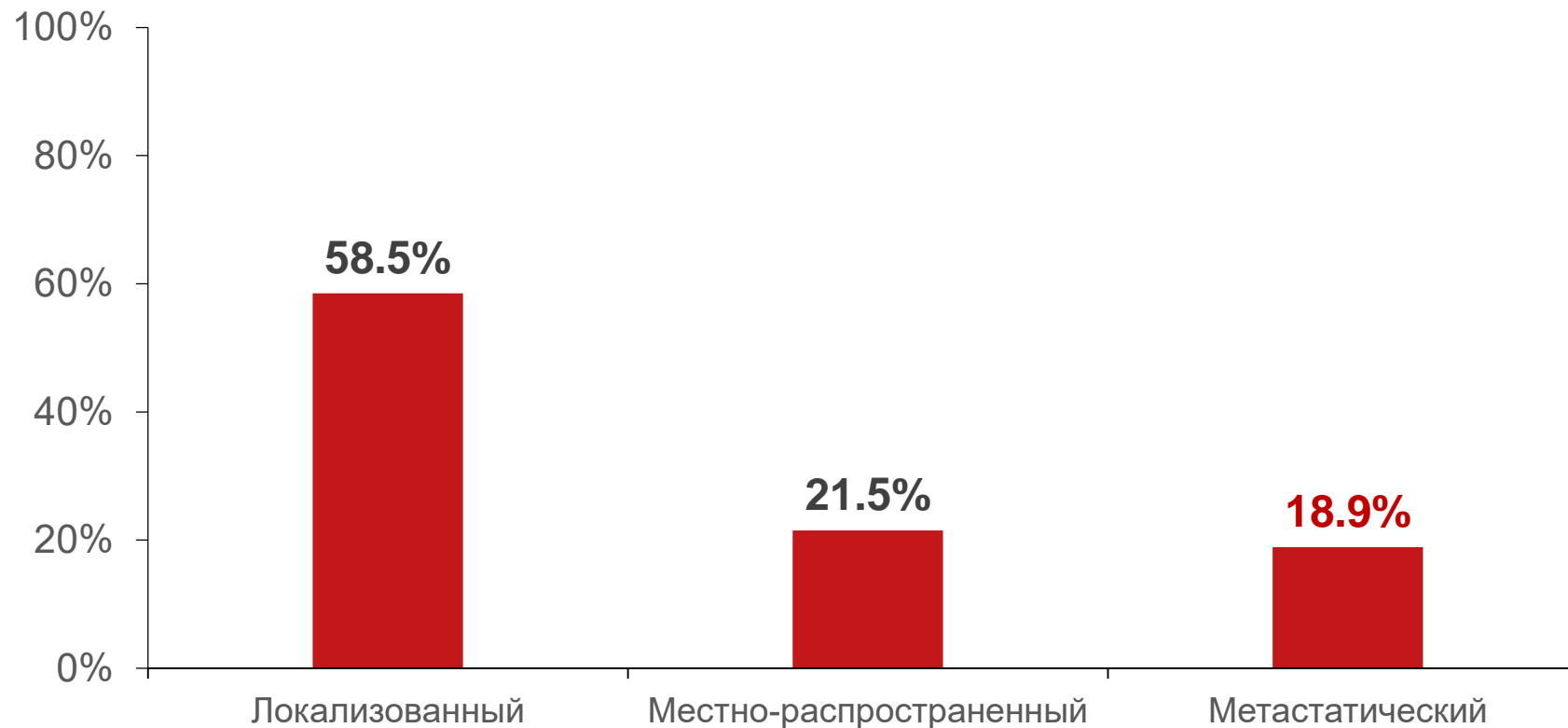
Стадии развития рака предстательной железы



АДТ = андрогендепривационная терапия; КРРПЖ = кастрационно-резистентный рак предстательной железы; мКРРПЖ = метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы; мГЧРПЖ = ; нмКРРПЖ = неметастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы; нмГЧРПЖ = неметастатический гормоночувствительный рак предстательной железы; мтс = метастазы.

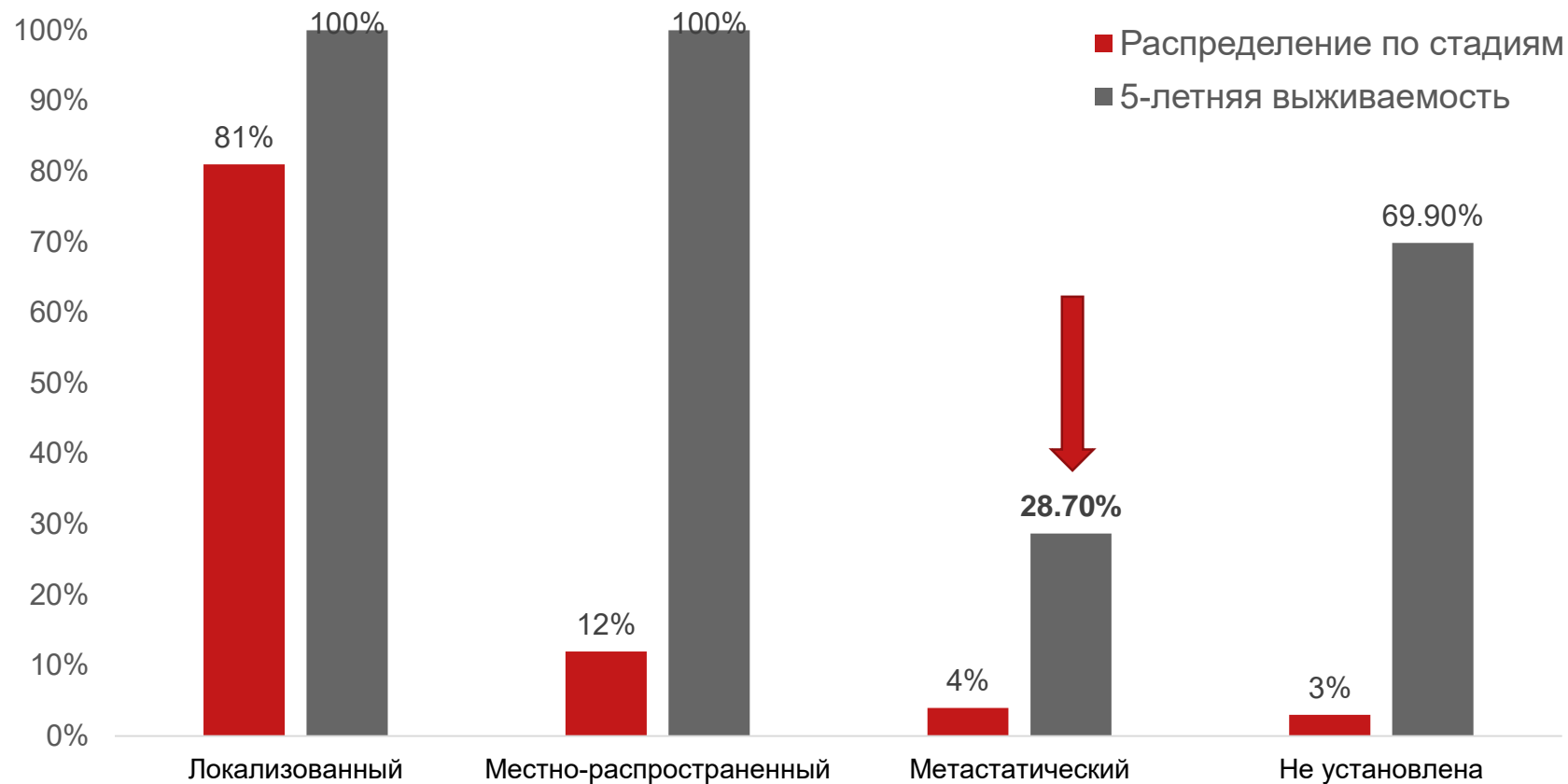
Выявляемость метастатического гормоночувствительного РПЖ в РФ

В РФ в 2018 году всего выявлено 42 518 новых случаев РПЖ



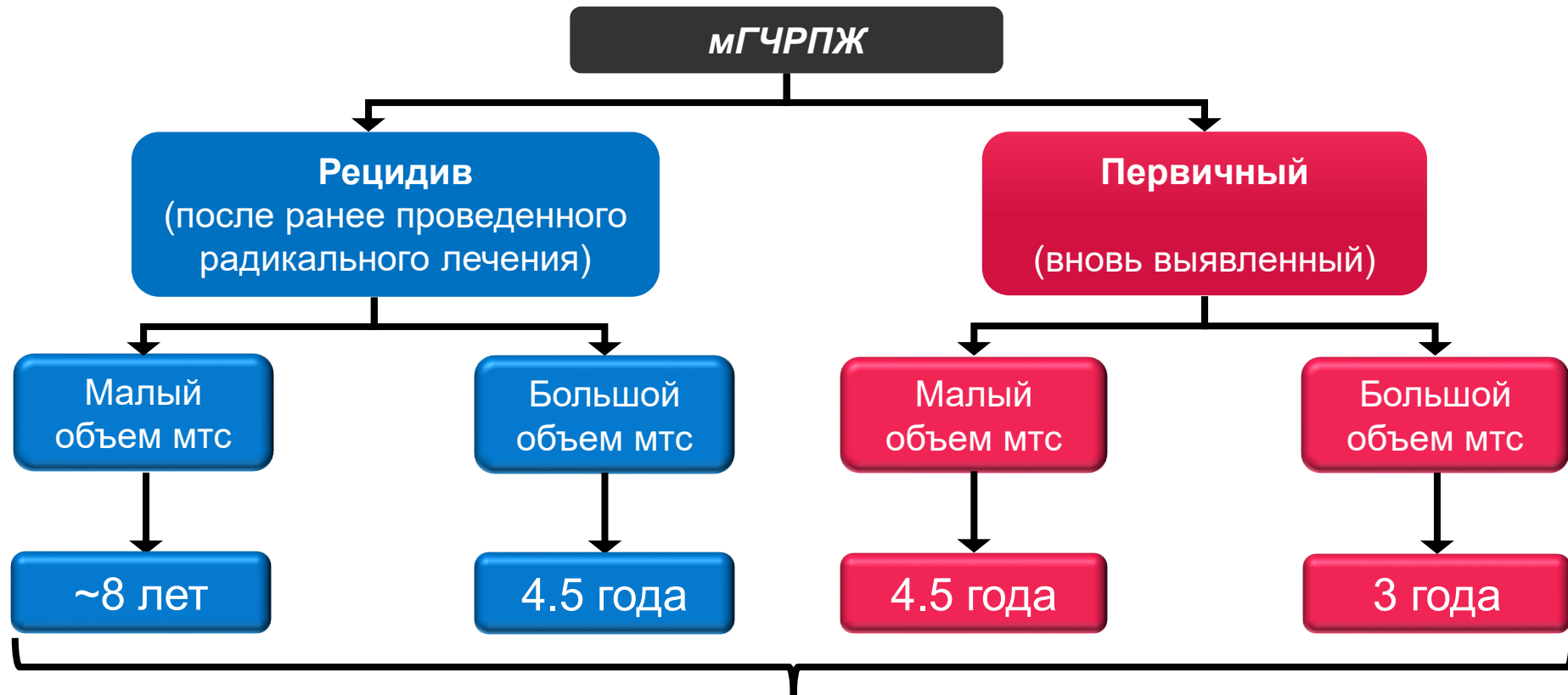
В РФ в 2018 году было выявлено около **8 000 пациентов с мГЧРПЖ**

Первичные пациенты с мГЧРПЖ имеют плохой прогноз по 5-летней выживаемости



5-летняя выживаемость у больных локализованным / местно-распространенным РПЖ достигает 100%. При этом у больных метастатическим ГЧРПЖ 5-летняя выживаемость падает до 29%.¹

Прогноз у больных мГЧРПЖ



Медиана ОВ

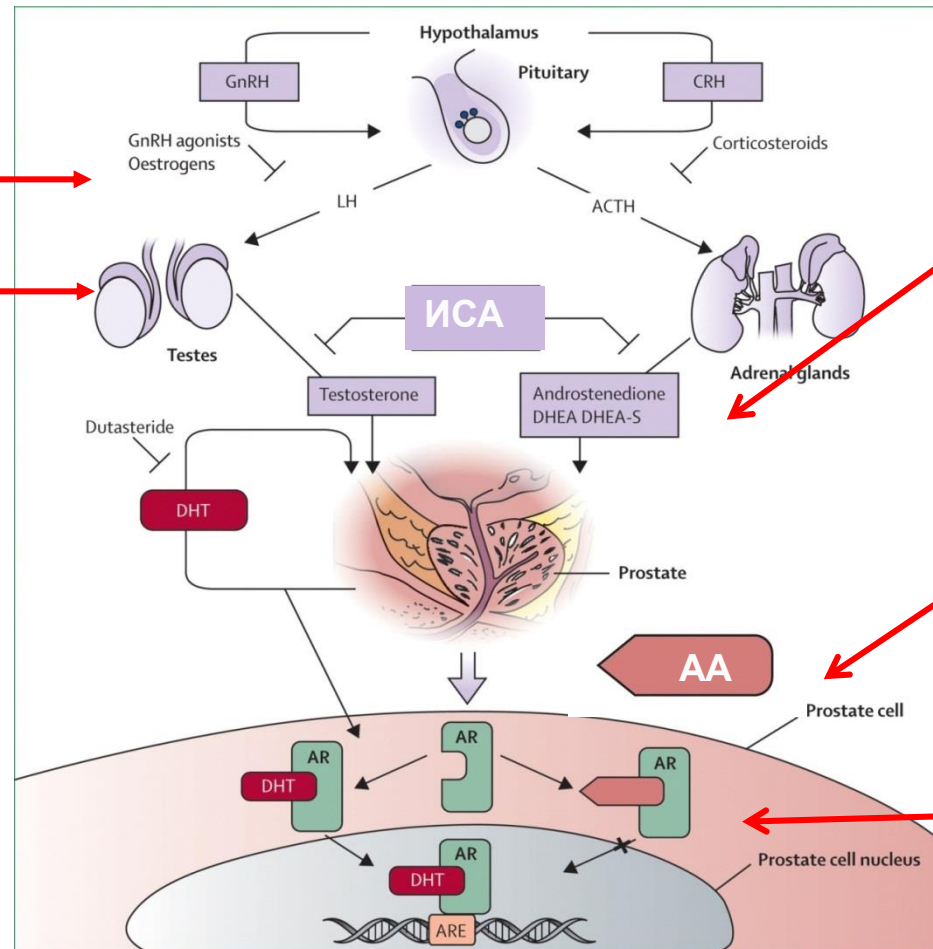
Большой объем: висцеральные метастазы и/или 4 или более костных очагов с одним за пределами костей таза и осевого скелета

У пациентов с появлением метастазов после радикального лечения прогноз лучше по сравнению с первичными пациентами

Возможности гормональной терапии при раке простаты

Кастрация:
Агонисты ЛГРГ
Антагонисты ЛГРГ

Хирургическая



Ингибиторы синтеза андрогенов:
Абиратерон

Ингибиторы андрогенных андрогенов (антиандрогены):

1 поколение:
Стероидные (ципротерон)
Нестероидные (флутамид, бикалутамид)

2 поколение:
Энзалутамид
Апалутамид

Агонисты ЛГРГ – основа гормональной терапии мГЧРПЖ



- Рекомендуется назначение синтетических **аналогов гонадотропин рилизинг-гормона** (медикаментозная кастрация) при наличии показаний и отсутствии противопоказаний, поскольку данный метод является равноэффективным хирургической кастрации
- Пациентам со стадией М1, получающим лечение агонистами ЛГРГ, для снижения риска возникновения эффекта «вспышки» рекомендуется начальная **краткосрочная терапия антиандрогенами**
- У пациентов со стадией заболевания М1 терапия только с применением антиандрогенов (в монорежиме) **не рекомендуется**
- Применение комбинированной терапии в виде полной блокады андрогенов (максимальная андрогеновая блокада – МАБ) **не рекомендовано**

Показания к применению агонистов ЛГРГ



- > **локализованный РПЖ (Т1–2N0M0)** – при невозможности или отказе пациента от проведения радикального лечения (как при наличии, так и в отсутствии симптомов, при времени удвоения ПСА менее 12 месяцев и уровне общего ПСА более 50 нг/мл, а также в случае наличия низкодифференцированной опухоли) или в качестве неoadъювантной терапии перед радикальным лучевым лечением
- > **местно-распространенный РПЖ (Т3–4N0M0)** – в качестве самостоятельного лечения или неoadъювантной и адъювантной терапии в сочетании с хирургическим или лучевым лечением
- > **метастатический РПЖ (Т1–4N1M0, N1–4N0M1)**

На фоне АДТ должен мониторироваться уровень тестостерона



- По данным современных методов диагностики, уровень тестостерона **после хирургической кастрации** составляет 15 нг/дл
- В нескольких исследованиях было показано, что при более низком уровне тестостерона **результаты лечения стабильно выше**, чем при традиционном уровне <50 нг/дл (1,7 нмоль/л)
- В связи с этим **современным кастрационным уровнем тестостерона считается уровень <20 нг/дл (0,7 нмоль/л)**
- У пациентов со стадией M1 при хорошем ответе на лечение необходимо проводить наблюдение каждые 3–6 месяцев и **определять уровень тестостерона, особенно в течение первого года**

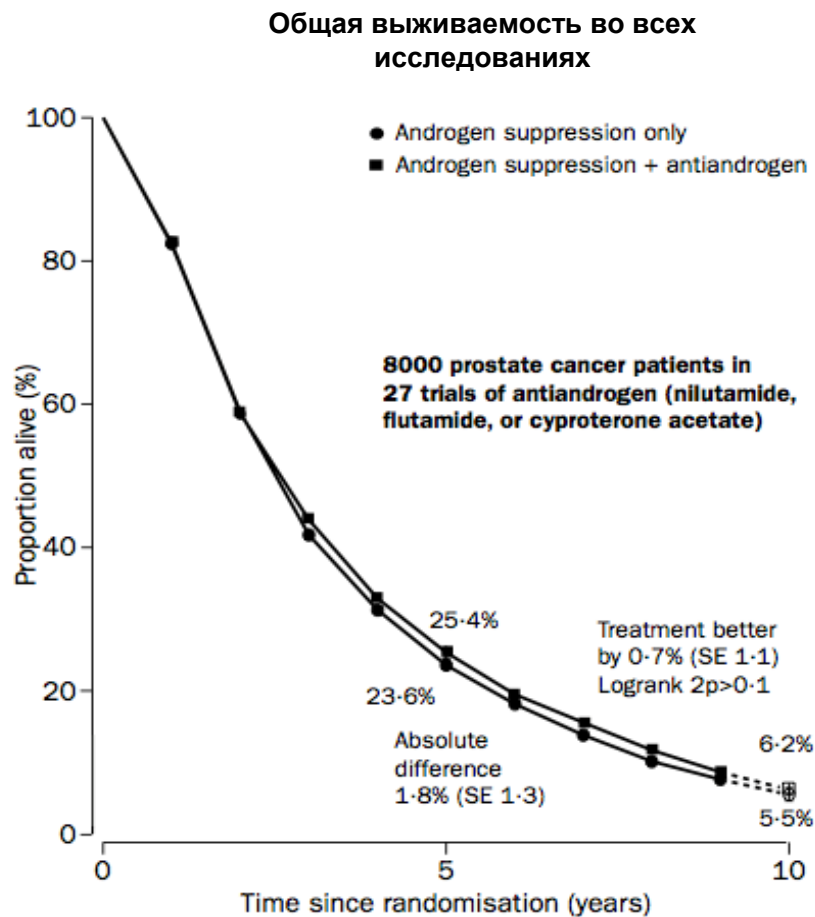
Кастрационная терапия – единый стандарт для всех больных мГЧРПЖ до 2015 года

> Руководство EAU 2015

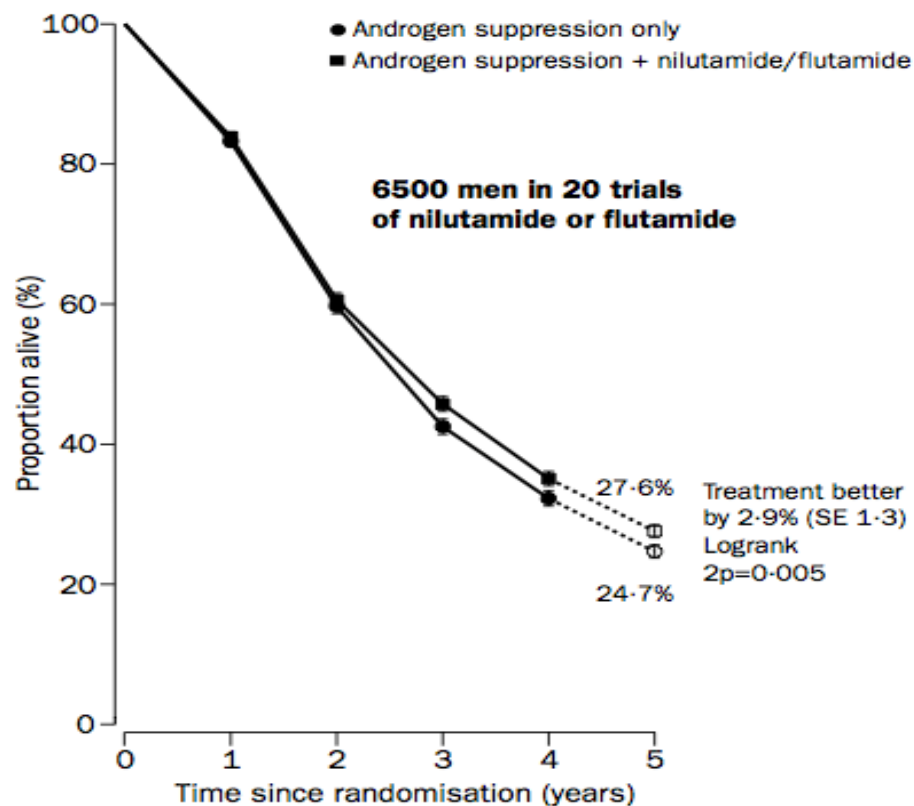
	Лечение	Рекомендации	УД	СР
Только кастрация	Хирургическая, агонисты, антагонист ЛГРГ	Стандарт лечения	1b	A
	Новые гормональные агенты (абиратерон, энзалутамид)	Для использования только в экспериментальных целях	4	A
Кастрация в комбинации с химиотерапией	Доцетаксел в комбинации с кастрацией	Невозможно сделать специальных рекомендаций	1b	A
Кастрация в комбинации с любым местным лечением	Лучевая терапия или хирургия	Для использования только в экспериментальных целях	3	A

Исторический подход: кастрация в комбинации с антиандрогенами 1 поколения (МАБ)

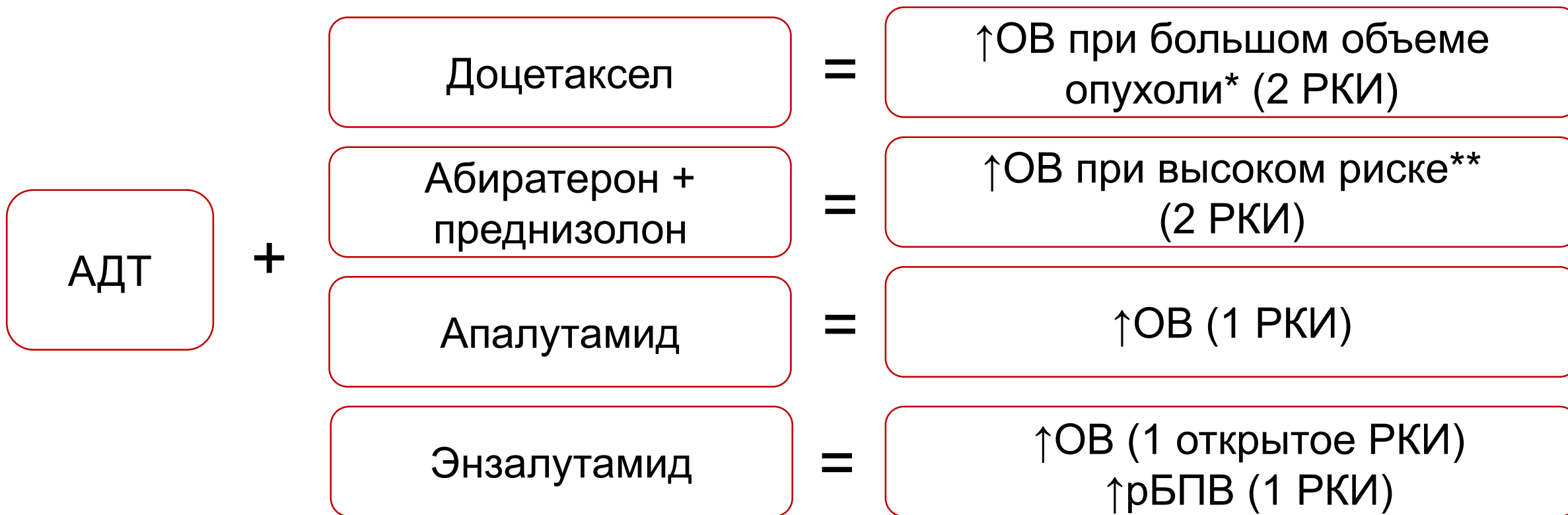
Мета-анализ 27 исследований



Общая выживаемость при применении в комбинации с флутамид/нилутамид



Какие исследования повлияли на изменения рекомендаций по лекарственному лечению мГЧРПЖ?



*наличие висцеральных метастазов и/или ≥ 4 костных метастазов, из которых как минимум 1 за пределами костей таза и позвоночника

**высокий риск - наличие >1 критерия: ≥ 3 костных очагов, висцеральные очаги, сумма Глисона ≥ 8

Исследования при мГЧРПЖ



1. Huggins C, Hodges CV. *Cancer Res.* 1941;1:293-297.
2. Sweeney CJ, Chen Y-H, Carducci M, et al. *N Engl J Med.* 2015;373(8):737-746.
3. James ND, Sydes MR, Clarke NW, et al; for the STAMPEDE Investigators. *Lancet.* 2016;387(10024):1163-1177.
4. Fizazi K, Tran N, Fein L, et al. *N Engl J Med.* 2017;377(4):352-360.
5. James ND, de Bono JS, Spears MR, et al. *N Engl J Med.* 2017;377(4):338-351.
6. Armstrong AJ et al. *J Clin Oncol.* 2019 Jul 22;JCO1900799.
7. Chi et al. *N Engl J Med.* 2019 Jul 4;381(1):13-24.
8. Davis ID et al. *N Engl J Med.* 2019 Jul 11;381(2):121-131.
9. US National Institutes of Health, ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02799602>.

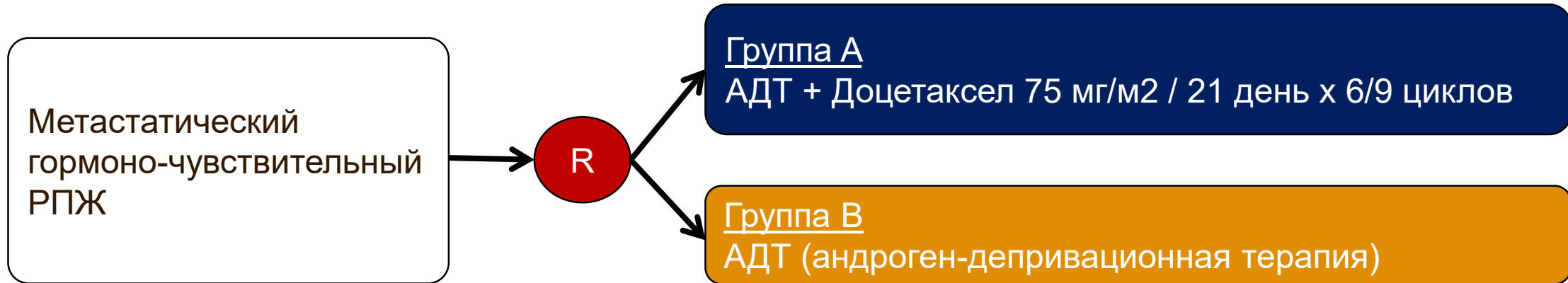
Какие исследования повлияли на изменения рекомендаций по лекарственному лечению мГЧРПЖ?



*наличие висцеральных метастазов и/или ≥ 4 костных метастазов, из которых как минимум 1 за пределами костей таза и позвоночника

**высокий риск - наличие >1 критерия: ≥ 3 костных очагов, висцеральные очаги, сумма Глисона ≥ 8

АДТ + доцетаксел при мГЧРПЖ: КИ III фазы GETUG 15, CHAARTED и STAMPEDE



Стратификация:

- Стадия заболевания
- ECOG
- Предшествующая АДТ

GETUG 15	n=385	Сроки: 2004-2008
CHAARTED	n=790	Сроки: 2006-2012
STAMPEDE	n= 1776	Сроки: 2005-2013

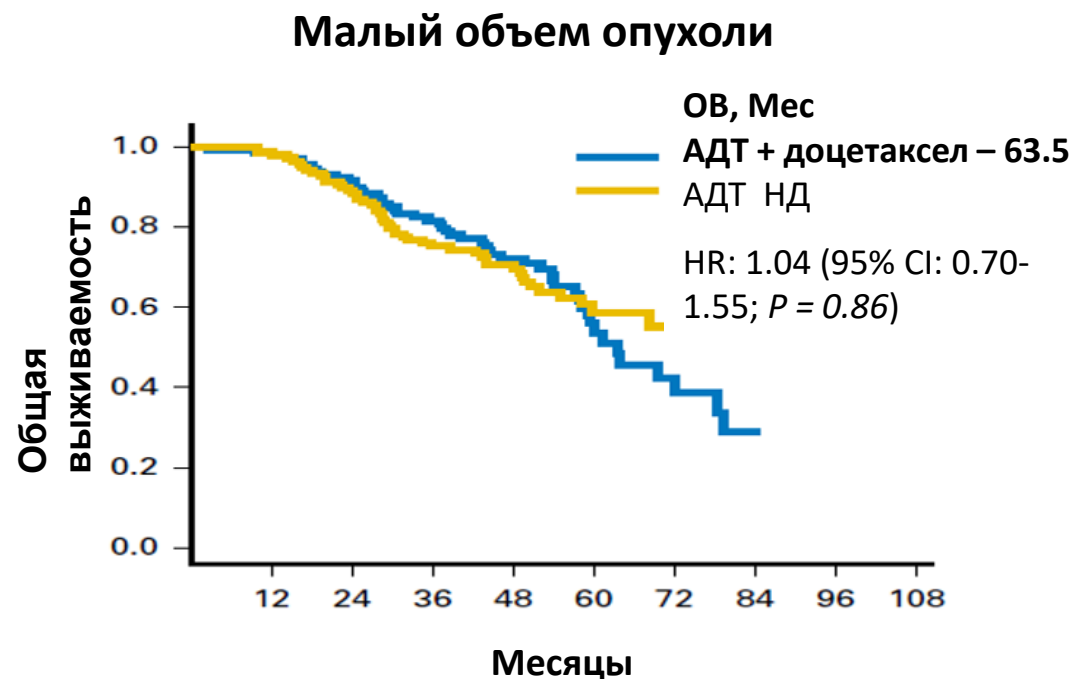
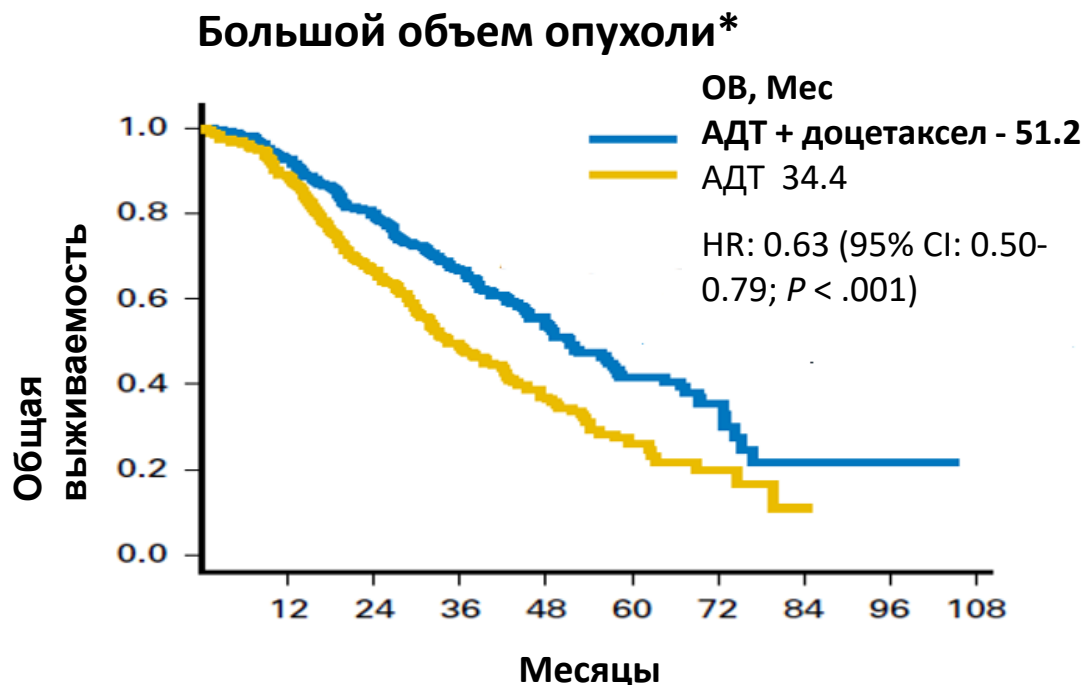
Sweeney et al. N Eng J Med 2015; 378(8): 737-746;

Gravis G et al. Eur Urol 2015; doi: 10.1016/j.eururo.2015.11.005;

James et al. Lancet 2016; 387(10024):1163-77

Доцетаксел эффективен у больных с большим объемом опухоли (КИ III фазы SCAARTED)

- Медиана наблюдения 53,7 месяца у пациентов с мГЧРПЖ, рандомизированных в группы АДТ + доцетаксел или АДТ (N = 790)
- Увеличение медианы ОВ на 17 мес и снижение риска смерти на 37% в группе АДТ + доцетаксел по сравнению с АДТ при **большом объеме опухоли***



*наличие висцеральных метастазов и/или ≥ 4 костных метастазов, из которых как минимум 1 за пределами костей таза и позвоночника

НЯ 3-5 степени на фоне терапии доцетакселом (КИ III фазы CHAARTED)

Нежелательные явления 3-5 степени	Кол-во пациентов (%)
Все НЯ 3-5 степени	115 (30)
Аллергическая реакция	8 (2)
Усталость	16 (4)
Диарея	4 (1)
Стоматит	2 (0.5)
Нейропатия	4 (1)
Тромбоэмболия	3 (1)
Внезапная смерть	1 (0.3)
Анемия	5 (1)
Тромбоцитопения	1 (0.3)
Нейтропения	47 (12)
Фебрильная нейтропения	24 (6)
Инфекция из-за нейтропении	9 (2)

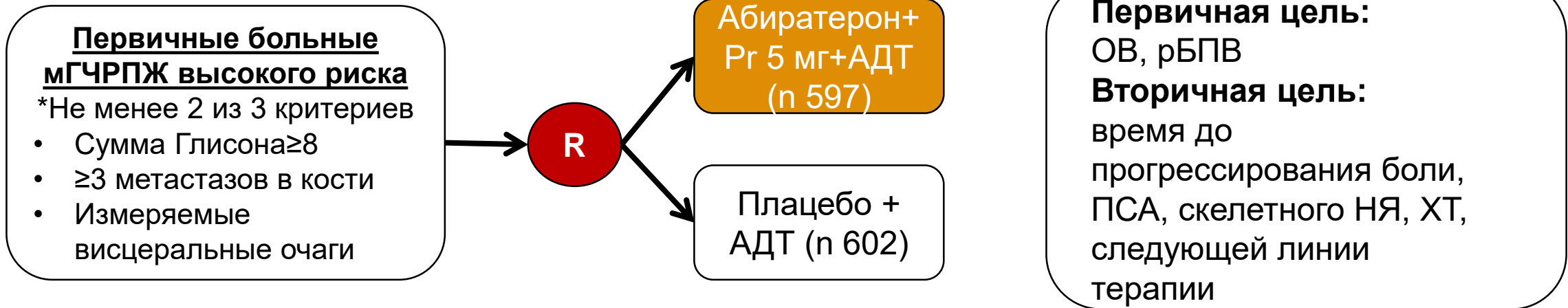
Какие исследования повлияли на изменения рекомендаций по лекарственному лечению мГЧРПЖ?



*наличие висцеральных метастазов и/или ≥ 4 костных метастазов, из которых как минимум 1 за пределами костей таза и позвоночника

**высокий риск - наличие >1 критерия: ≥ 3 костных очагов, висцеральные очаги, сумма Глисона ≥ 8

АДТ + абиратерон[#] у больных мГЧРПЖ высокого риска* (КИ III фазы LATITUDE)



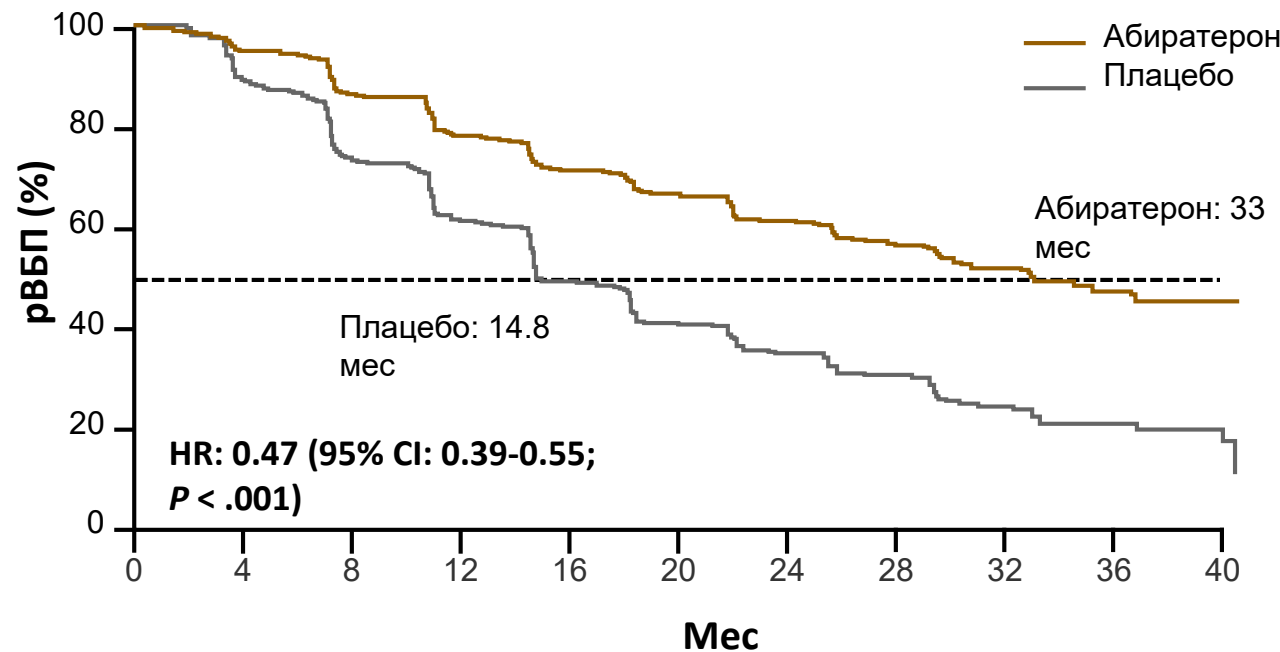
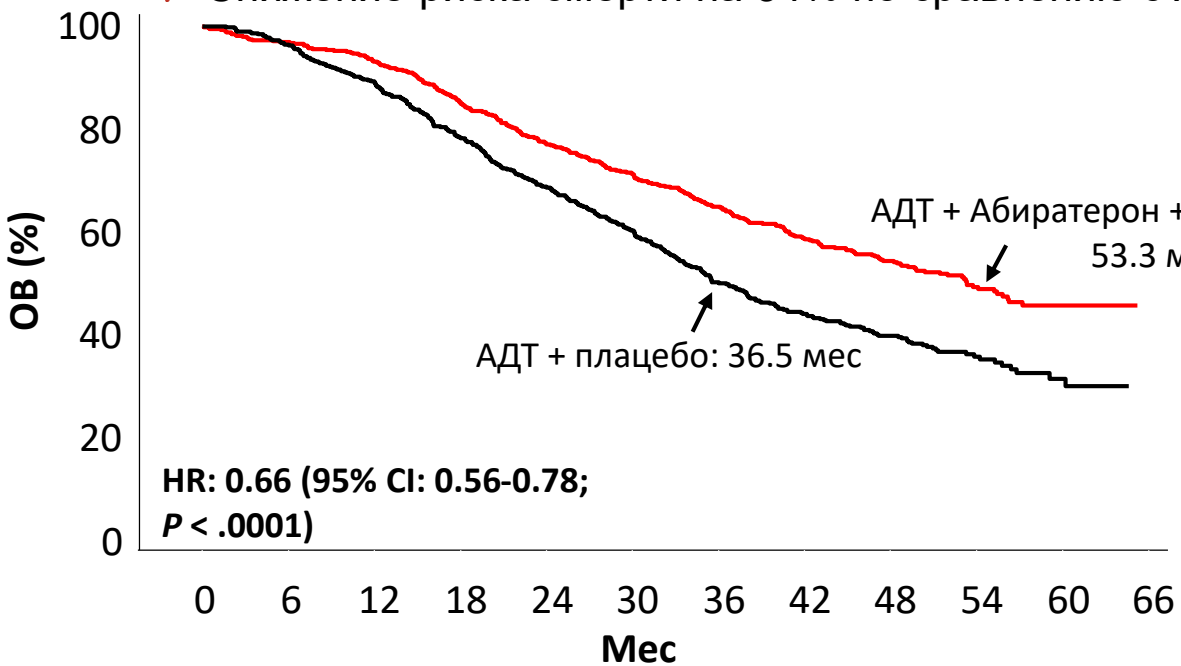
Стратификация

- Наличие висцеральных метастазов (ДА/НЕТ)
- ECOG PS (0, 1 vs 2)

[#]показание в РФ не зарегистрировано

Абиратерон[#] + АДТ увеличивал ОВ и рБПВ по сравнению с АДТ у больных группы высокого риска (LATITUDE)

- Медиана ОВ в группе АДТ + АА + Р достигла 4.5 лет
- Снижение риска смерти на 34% по сравнению с АДТ + плацебо



Доля выживших через 36 месяцев (95% ДИ), %

Абиратерон	Плацебо
66 (95% ДИ: 61-70)	49 (95% ДИ: 44-55)
ОР: 0.62 (95% ДИ: 0.51-0.76; P < .001)	

[#]показание в РФ не зарегистрировано

Профиль токсичности на фоне терапии абиратероном[#] с преднизолоном (LATITUDE)

	Абиратерон (n=597)		Плацебо (n=602)	
Нежелательные явления	Все степени	Степень 3-4	Все степени	Степень 3-4
Любые НЯ	558 (93)	374 (63)	557 (93)	287 (48)
Гипертензия	219 (37)	121 (20)	133 (22)	60 (11)
Гипокалиемия	122 (20)	62 (11)	22 (4)	8 (2)
Увеличение АЛТ	98 (16)	33 (6)	77 (13)	8 (1)
Гипергликемия	75 (13)	27 (5)	68 (11)	18 (3)
Увеличение АСТ	87 (15)	26 (5)	68 (11)	9 (1)
Боль в костях	74 (12)	20 (3)	88 (15)	17 (3)
Нарушения со стороны сердца	74 (12)	20 (4)	47 (8)	6 (1)
Анемия	54 (9)	15 (3)	85 (14)	27 (5)
Боль в спине	110 (18)	14 (2)	123 (20)	19 (3)
Усталость	77 (13)	10 (2)	86 (14)	14 (2)
Сдавление спинного мозга	14 (2)	12 (2)	12 (2)	10 (2)
Выбывание из исследования из-за НЯ	73 (12)		61 (10)	

LATITUDE# : последующие линии терапии

Препарат	Абиратерон + П (N = 597)	Плацебо (N = 602)
Любой, n (%)	176 (30)	345 (57)
Доцетаксел	144 (24)	212 (35)
Энзалутамид	57 (10)	99 (16)
Радий-223	27 (5)	44 (7)
Кабазитаксел	25 (4)	50 (8)
Абиратерон + преднизон	18 (3)	84 (14)

#показание в РФ не зарегистрировано

Какие исследования повлияли на изменения рекомендаций по лекарственному лечению мГЧРПЖ?

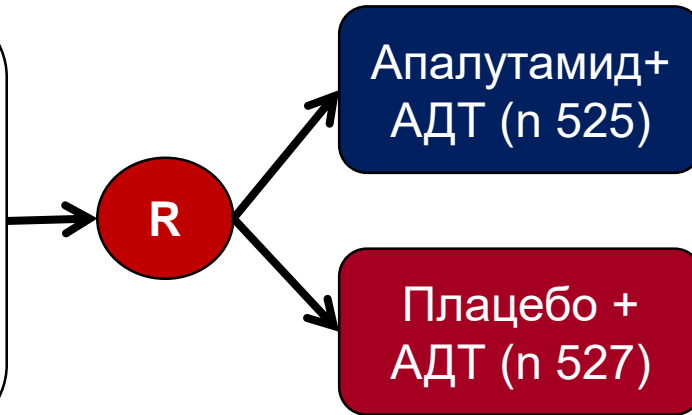


*наличие висцеральных метастазов и/или ≥ 4 костных метастазов, из которых как минимум 1 за пределами костей таза и позвоночника

**высокий риск - наличие >1 критерия: ≥ 3 костных очагов, висцеральные очаги, сумма Глисона ≥ 8

АДТ + апалутамид при мГЧРПЖ (КИ III фазы TITAN)

мГЧРПЖ
ECOG 0-1
Допустимы АДТ ≤6
месяцев при M+ или ≤3
лет при M0,
≤6 курсов доцетаксела
(n 1052)



Стратификация

- Индекс Глисона (≤7 или ≥8)
- Регион (СА и ЕС или все остальные страны)
- Предшествующая терапия доцетакселом (да или нет)

Первичная цель:

ОВ, рБПВ

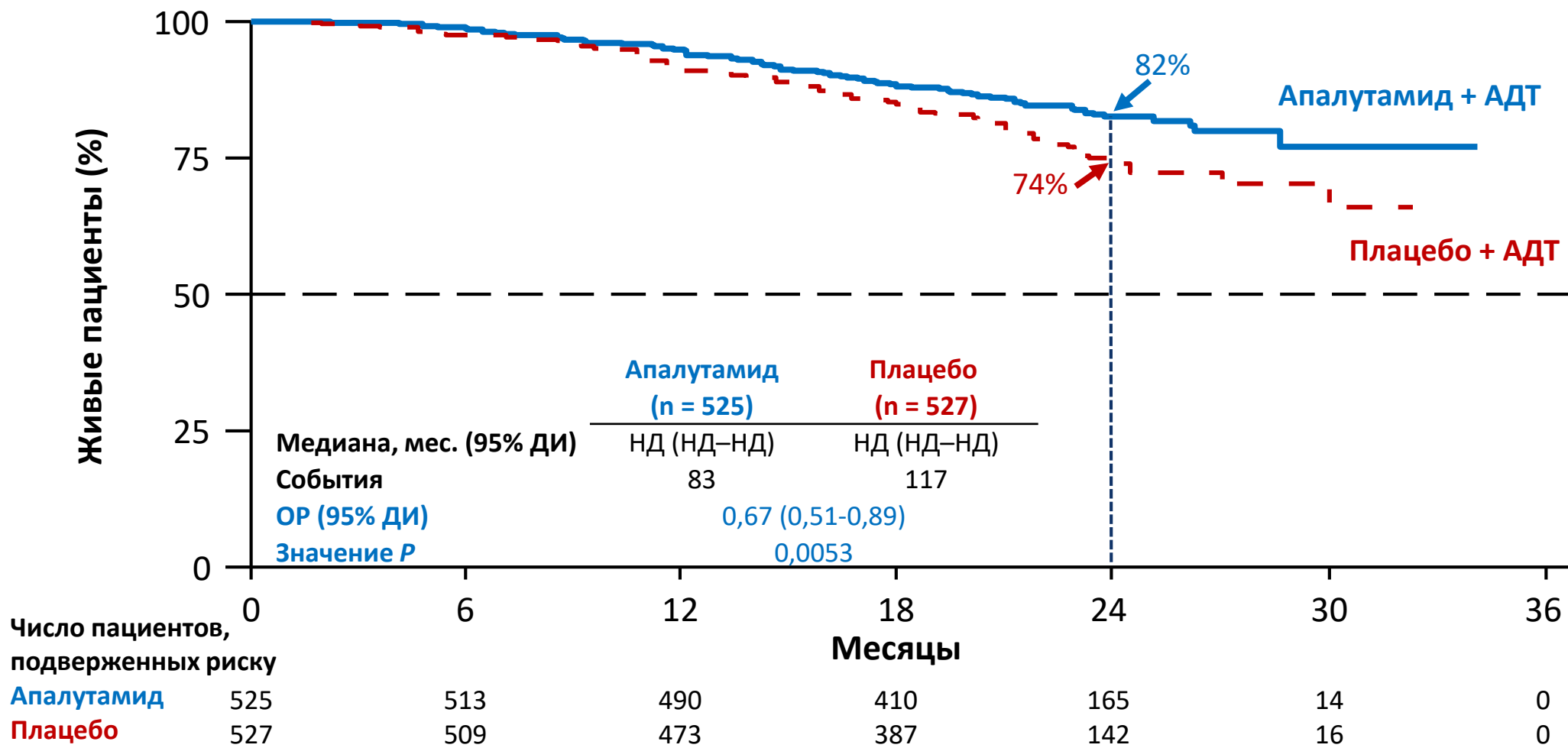
Вторичные конечные точки

- Время до начала химиотерапии
- Время до прогрессирования боли
- Время до опиоидов
- Время до события, связанного с костной системой

Поисковые конечные точки

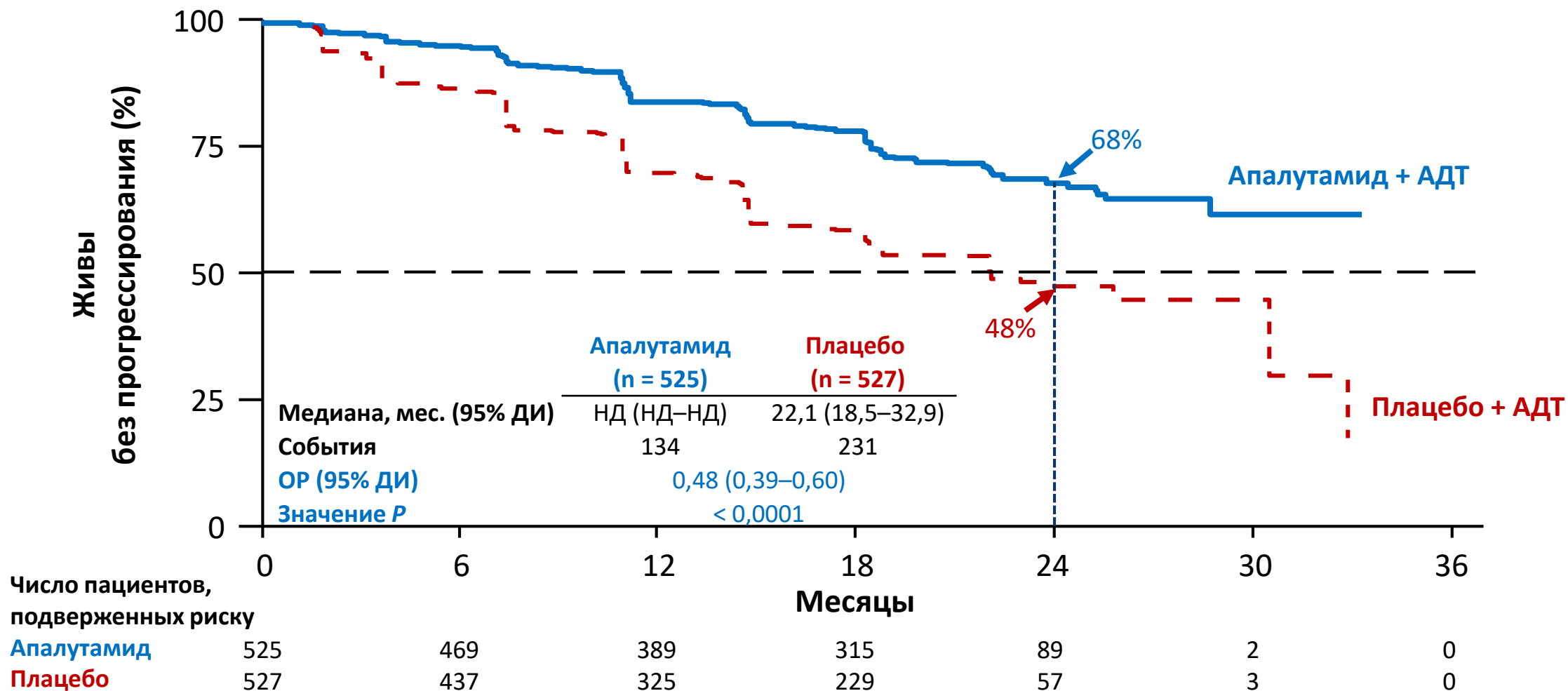
- Время до прогрессирования ПСА
- Выживаемость без повторного прогрессирования (ВБП2)
- Время до симптоматического прогрессирования

Апалутамид + АДТ достоверно увеличивал ОВ по сравнению с АДТ (TITAN)



➤ Снижение риска смерти на 33% при применении апалутамида по сравнению с АДТ + плацебо

Апалутамид + АДТ достоверно увеличивал рБПВ по сравнению с АДТ (TITAN)

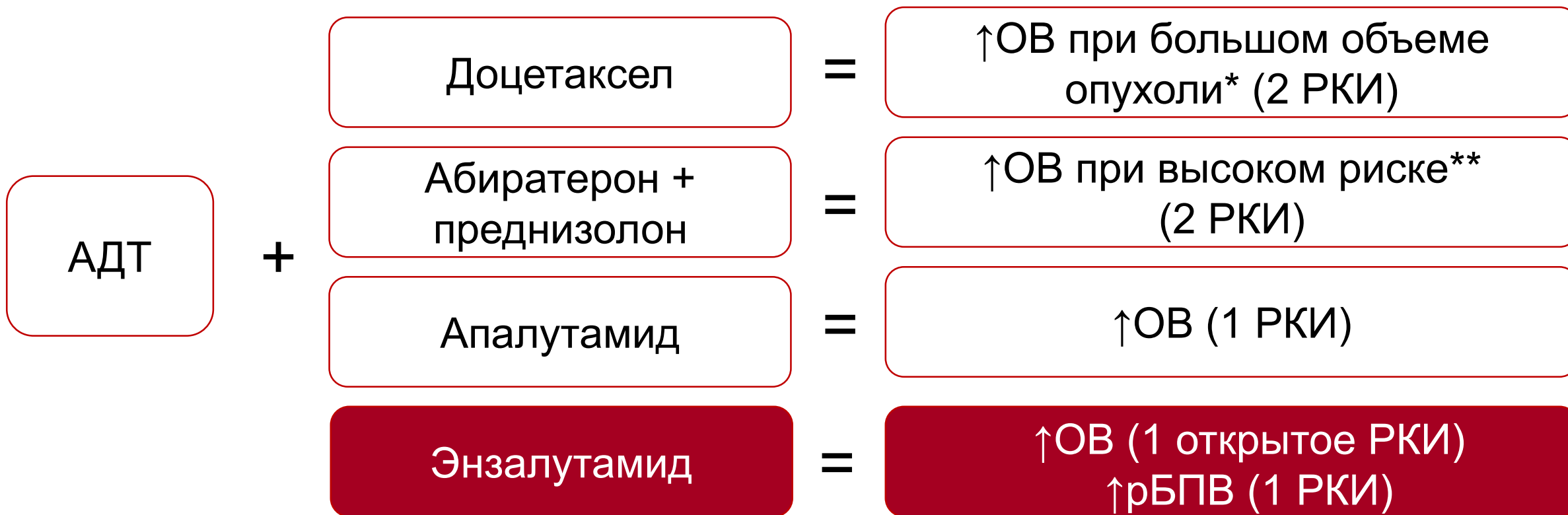


ДИ — доверительный интервал; НПО — не подлежит оценке.

TITAN: безопасность

НЯ, n (%)	Апалутамид + АДТ (n = 524)		Плацебо + АДТ (n = 527)	
Общая частота	507 (96.8)		509 (96.6)	
Степень 3/4	221 (42.2)		215 (40.8)	
Серьезные	104 (19.8)		107 (20.3)	
Привели к выбыванию	42 (8.0)		28 (5.3)	
Привели к смерти	10 (1.9)		16 (3.0)	
НЯ, представляющие интерес, n (%)	Апалутамид + АДТ (n = 524)		Плацебо + АДТ (n = 527)	
	Все степени	Степень ≥ 3	Все степени	Степень ≥ 3
Сыпь	142 (27.1)	33 (6.3)	45 (8.5)	3 (0.6)
Усталость	103 (19.7)	8 (1.5)	88 (16.7)	6 (1.1)
Падения	39 (7.4)	4 (0.8)	37 (7.0)	4 (0.8)
Гипотиреозидизм	34 (6.5)	0	6 (1.1)	0
Перелом	33 (6.3)	7 (1.3)	24 (4.6)	4 (0.8)
Судороги	3 (0.6)	1 (0.2)	2 (0.4)	0

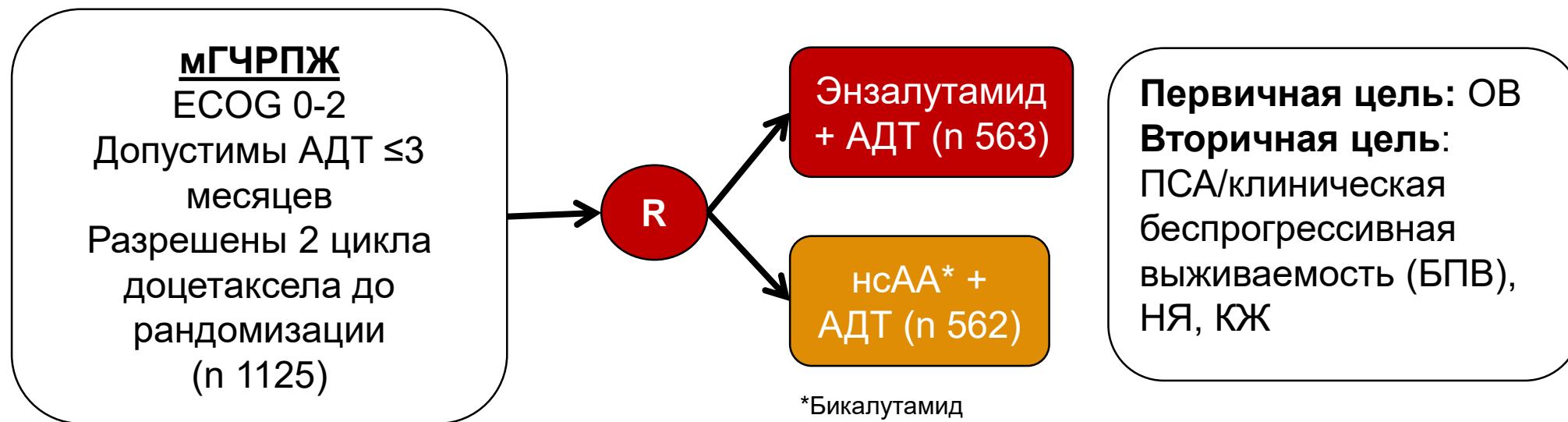
Какие исследования повлияли на изменения рекомендаций по лекарственному лечению мГЧРПЖ?



*наличие висцеральных метастазов и/или ≥ 4 костных метастазов, из которых как минимум 1 за пределами костей таза и позвоночника

**высокий риск - наличие >1 критерия: ≥ 3 костных очагов, висцеральные очаги, сумма Глисона ≥ 8

АДТ + энзалутамид (Кстанди) при мГЧРПЖ (КИ III фазы ENZAMET)



*Бикалутамид
нилутамид
флутамид

В исследование ENZAMET были включены пациенты как с большим, так и с малым объемом опухоли, получавшие или не получавшие одновременно лечение доцетакселом. В группе препарата КСТАНДИ:¹



у 52 %

Большой объем опухоли

у 48 %

Малый объем опухоли



45 %

одновременно получали
лечение доцетакселом

Стратификация

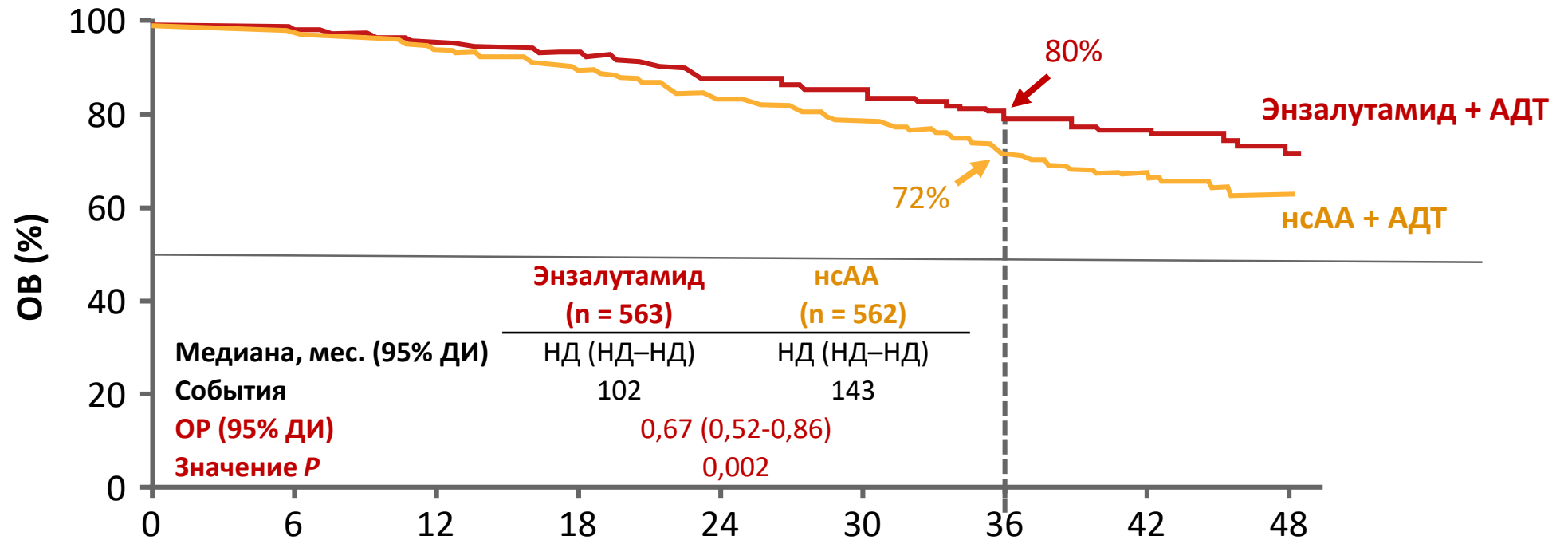
- Объем опухоли (большой или малый)
- Запланированная ранняя терапия доцетакселом (ДА/НЕТ)
- ECOG (0-1 или 2)
- Антирезорбтивная терапия (ДА/НЕТ)

ENZAMET: характеристики пациентов

Показатель	Энзалутамид (n = 563)	НСАА (n = 562)
Возраст (медиана), лет (IQR)	69.2 (63.2-74.5)	69.0 (63.6-74.5)
ECOG PS 0/1/2, %	72/27/1	72/27/1
Одновременная терапия доцетакселом*, n (%)	254 (45)	249 (44)
Объем опухолевого поражения, n (%)		
▪ Большой	291 (52)	297 (53)
▪ Малый	272 (48)	265 (47)
Лечение по поводу РПЖ, n (%)		
▪ Плановая терапия по поводу КО	55 (10)	58 (10)
▪ Предшествующая простатэктомия или лучевая терапия	238 (42)	235 (42)
▪ Предшествующая адъювантная АДТ	58 (10)	40 (7)
▪ Предшествующий курс доцетаксела	95 (17)	83 (15)

*Раннее назначение доцетаксела: 61% высокая степень распространения мтс, 27% низкая степень распространения мтс

Кстанди + АДТ увеличивал ОВ по сравнению с МАБ (ENZAMET)



Число в группе риска, n

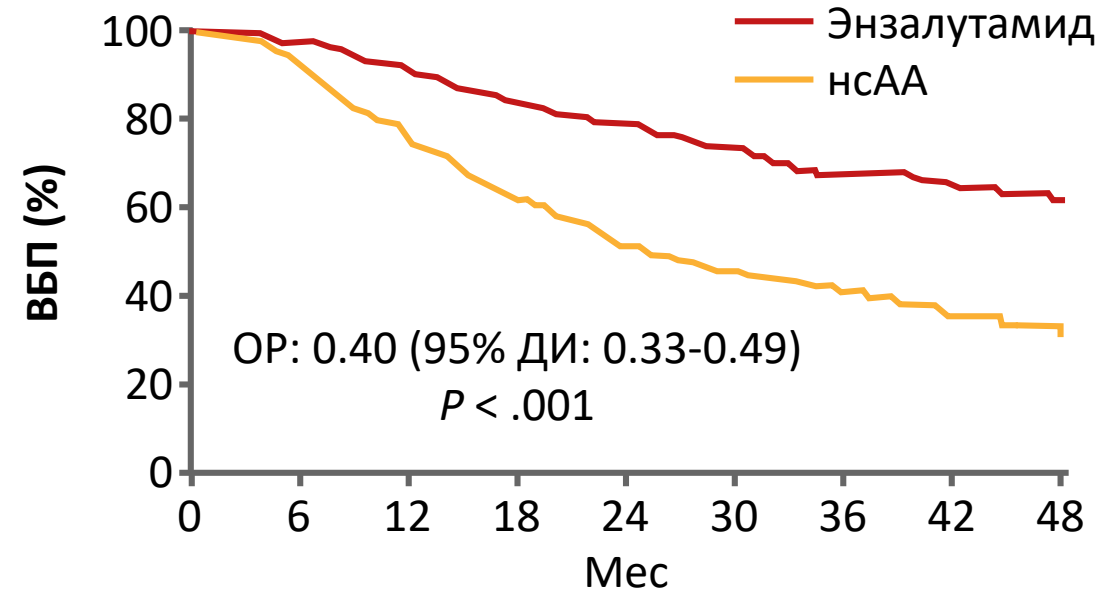
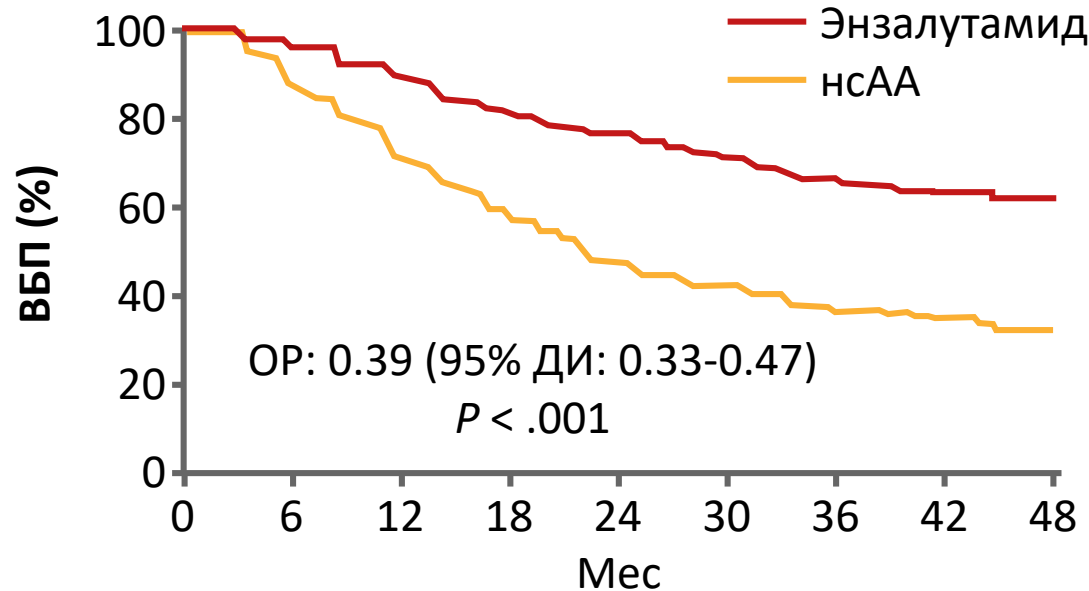
	Мес								
Энзалутамид	563	558	541	527	480	340	189	106	45
нсАА	562	551	531	501	452	311	174	86	32

> Снижение риска смерти на 33% при применении энзалутамида + АДТ по сравнению с МАБ

Кстанди + АДТ увеличивал БПВ по сравнению с МАБ (ENZAMEТ)

Время до повышения уровня ПСА, клинического прогрессирования или смерти

Время до клинического прогрессирования



N в группе риска, n

Энзалутамид	563	543	500	455	411	269	146	77	34
НСАА	562	486	395	322	249	161	78	44	17

N в группе риска, n

Энзалутамид	563	547	507	468	424	284	156	84	36
НСАА	562	512	418	346	272	182	96	50	17

➤ Снижение риска прогрессирования или смерти на 61% при применении энзалутамида + АДТ по сравнению с МАБ

ENZAMET: безопасность (некоторые НЯ)

НЯ, представляющие интерес, n (%)	Энзалутамид (n = 563)	НСАА (n = 558)
Нежелательное явление		
▪ Степень 1/2	242 (43)	307 (55)
▪ Степень ≥ 3	321 (57)	241 (43)
Серьезные НЯ	235 (42)	189 (34)
НЯ, приведшие к выбыванию	33 (5.8)	14 (2.5)
Гипертензия		
▪ Степень 2	60 (11)	30 (5)
▪ Степень 3	43 (8)	24 (4)
Усталость		
▪ Степень 2	142 (25)	80 (14)
▪ Степень 3	31 (6)	4 (1)
Падения		
▪ Степень 2	28 (5)	8 (1)
▪ Степень 3	6 (1)	2 (< 1)
Обморок	20 (4)	7 (1)
Нарушение внимания степень 1/2	24 (4)	6 (1)
Любые судороги	7 (1)	0

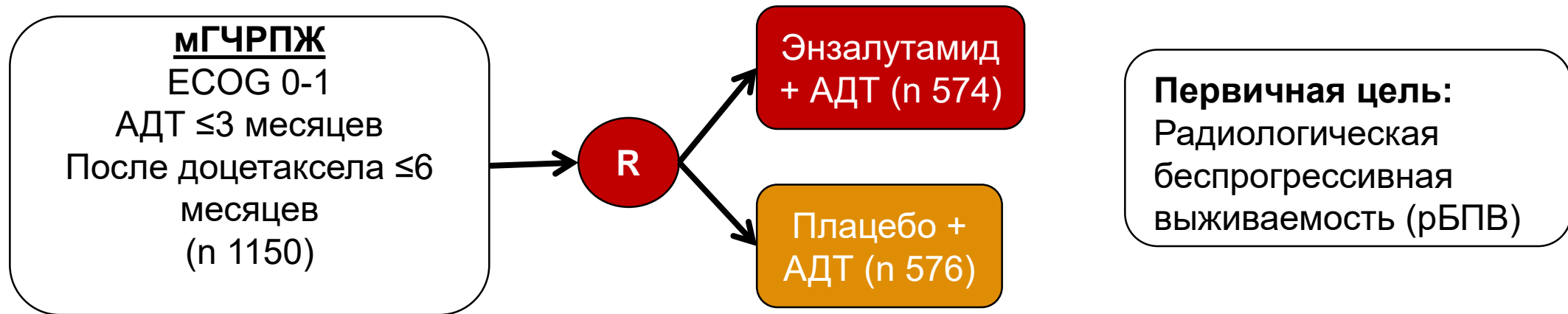
ENZAMET: последующая терапия у пациентов с клиническим прогрессированием

Лечение, n (%)	Энзалутамид (n = 167)	нсАА (n = 320)
Доцетаксел при старте АДТ	88 (53%)	139 (43%)
≥ 1 линии терапии по поводу КРРПЖ	112 (67%)	271 (85%)
Энзалутамид	0	141 (44%)
Абиратерон	46 (28%)	113 (35%)
Доцетаксел	45 (27%)	69 (22%)
Радий-223	14 (8%)	22 (7%)
Сипулицел-Т	0	2 (< 1%)
Кабазитаксел	34 (20%)	64 (20%)
Умерли без назначения дополнительной терапии по поводу КРРПЖ	28 (17%) [13 пациентов получали раннюю терапию доцетакселом]	13 (4%) [3 пациента получали раннюю терапию доцетакселом]

ENZAMET: Выводы

- Кстанди продемонстрировал увеличение выживаемости по сравнению с МАБ у больных мГЧРПЖ
 - Через 3 года живы были 80% пациентов в группе энзалутамида и 72% в группе нсАА (ОР: 0.67; $P = .002$)
 - Увеличение ОВ было сопоставимым у пациентов с большим и малым объемом опухоли
- Частота нежелательных явлений при применении энзалутамида была ожидаемой
 - Пациенты, получившие лечение доцетакселом, отмечали развитие НЯ, характерных для химиотерапии
- Кстанди + АДТ на основании данных исследования ENZAMET является стандартом терапии больных мГЧРПЖ, начинающих АДТ

АДТ + энзалутамид (Кстанди) при мГЧРПЖ (КИ III фазы ARCHES)



Стратификация

- Объем опухоли (большой или малый)
- Предшествующая терапия доцетакселом по поводу мГЧРПЖ (нет vs 1-5 vs 6 циклов)

В исследование ARCHES были включены пациенты как с большим, так и с малым объемом опухоли, ранее получавшие или не получавшие лечение доцетакселом.
В группе препарата КСТАНДИ:¹



63%

Большой объем опухоли

37%

Малый объем опухоли



82%

ранее не получали лечение доцетакселом

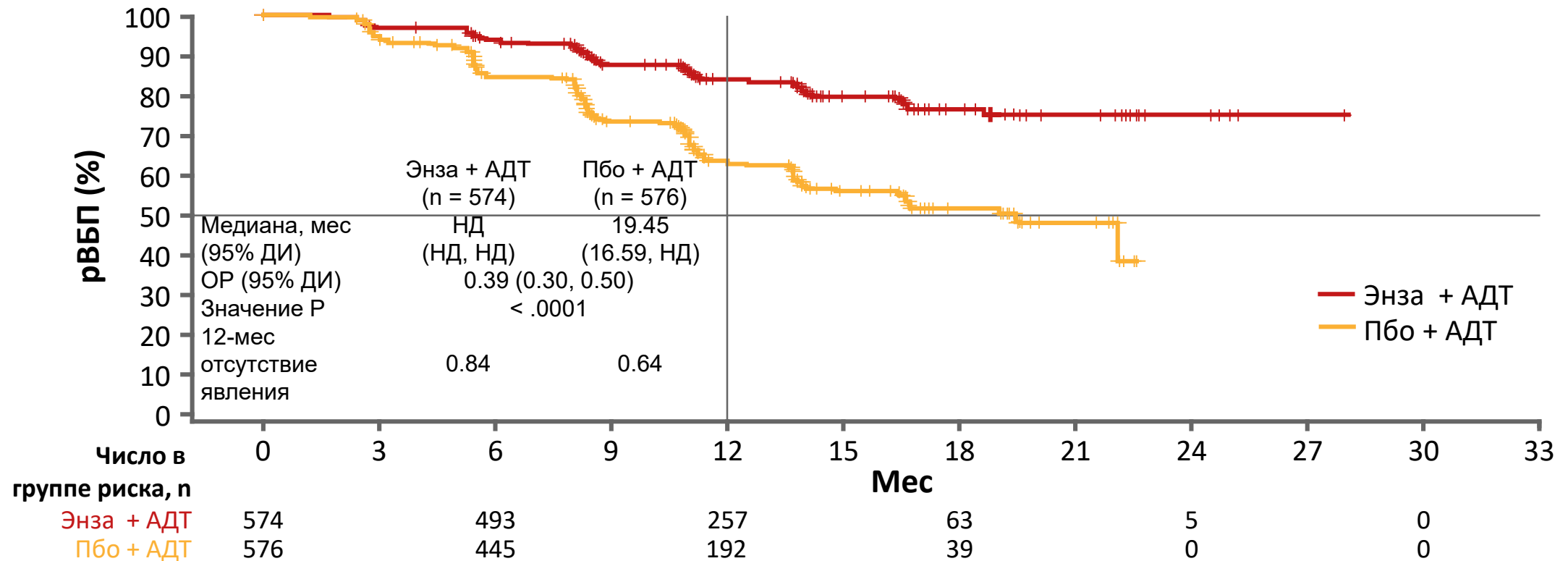
18%

ранее получали лечение доцетакселом

ARCHES: характеристики пациентов

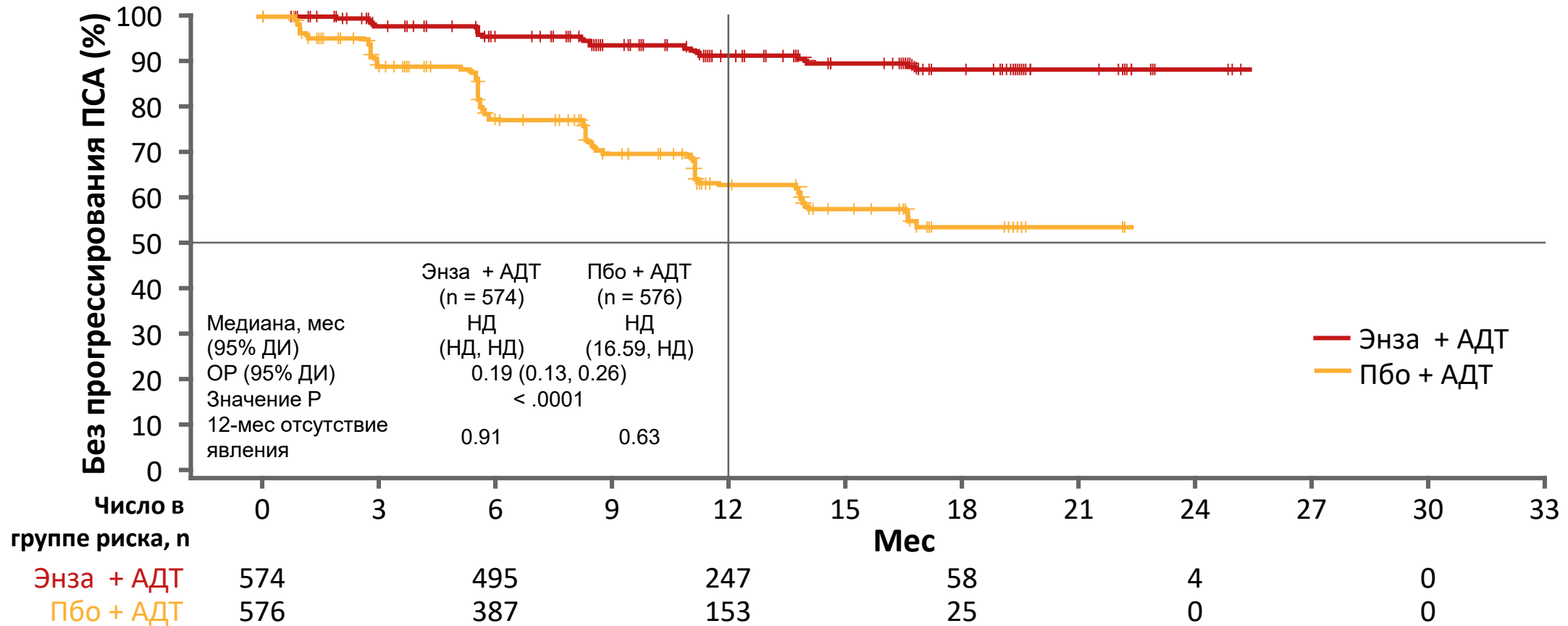
Характеристика	Энзалутамид + АДТ (n = 574)	Плацебо + АДТ (n = 576)
Возраст (медиана), лет (диапазон)	70 (46-92)	70 (42-92)
ECOG 0, n (%)	448 (78)	443 (77)
Большой объем опухоли, n (%)	354 (63)	373 (65)
Сумма Глисона ≥ 8 при постановке диагноза, n (%)	386 (67)	373 (65)
Локализация подтвержденных метастазов при скрининге, n (%)		
▪ Только кости	268 (47)	245 (43)
▪ Только мягкие ткани	51 (9)	45 (8)
▪ Кости и мягкие ткани	217 (38)	241 (42)
Наличие отдаленных метастазов при первичном диагнозе M1/M0/MX или неизвестно, n (%)	402(70) / 83(14) / 88(15)	365(63) / 86(15) / 125 (22)
Предшествующая терапия, n (%)		
▪ Доцетаксел	103 (18)	102 (18)
▪ АДТ	535 (93)	514 (89)
▪ Антиандроген	205 (36)	229 (40)
Медиана ПСА, нг/мл (диапазон)	5.4 (0-4823.5)	5.1 (0-19000.0)

Кстанди + АДТ увеличивал рБПВ по сравнению с АДТ (ARCHES)



➤ **Снижение риска радиологического прогрессирования на 61 % при применении энзалутамида по сравнению с АДТ + плацебо**

Кстанди + АДТ увеличивал БПВ_{ПСА} по сравнению с АДТ (ARCHES)



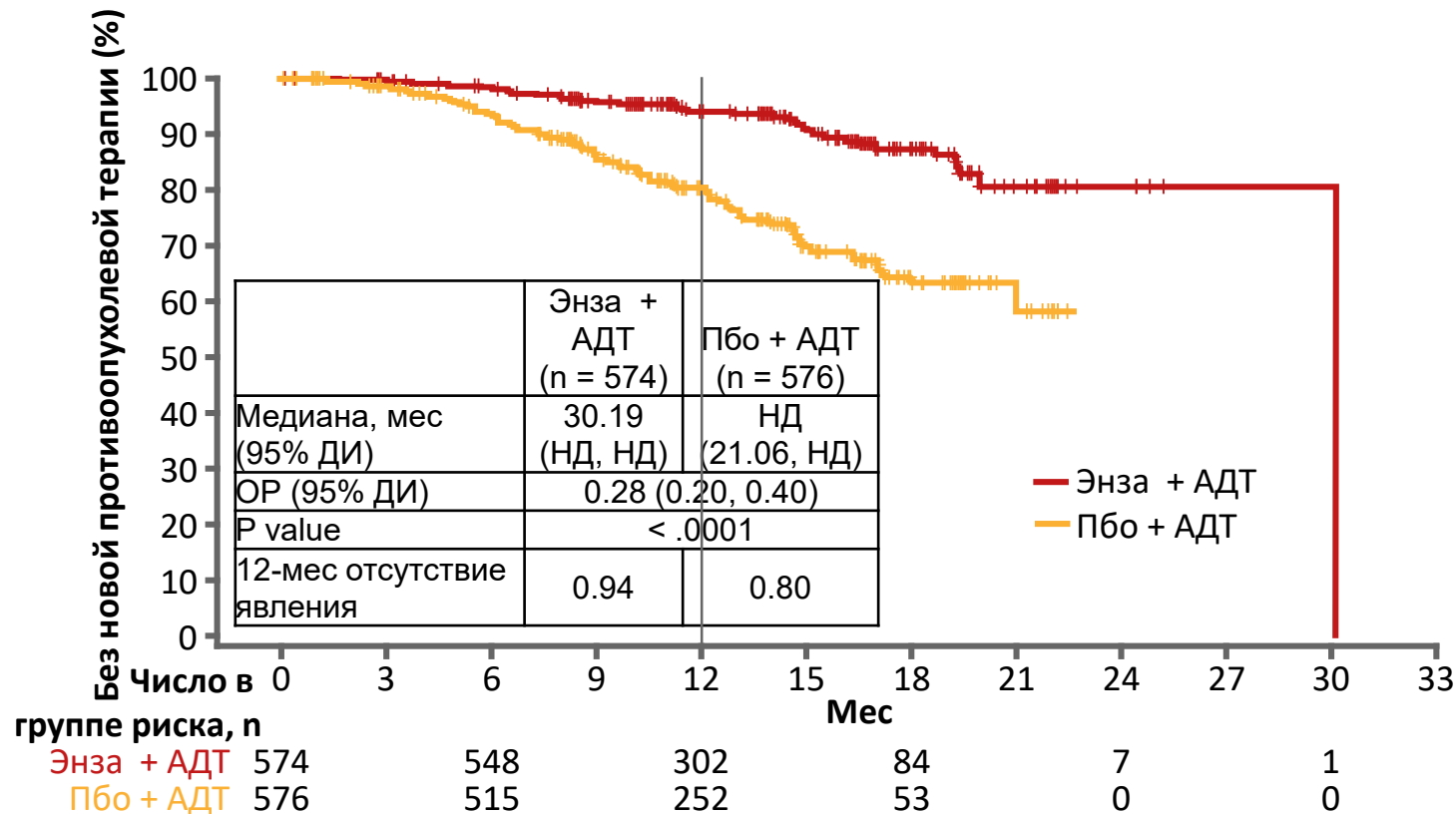
➤ **Снижение риска ПСА-прогрессирования на 81 % при применении энзалутамида по сравнению с АДТ + плацебо**

Кстанди + АДТ увеличивал частоту неопределяемого уровня ПСА и частоту объективного ответа по сравнению с АДТ (ARCHES)

Явление, n (%)	Энзалутамид + АДТ	Плацебо + АДТ	Различие частоты, % (95% ДИ)	р-значение
Частота неопределяемого уровня ПСА				
Определяемый уровень ПСА исходно, n	511	506		
Частота неопределяемого уровня ПСА (<0,2 нг/мл), % (95% ДИ)	68,1 (63,9, 72,1)	17,6 (14,4, 21,2)	50,5 (45,3, 55,7)	<0,0001
Наилучший общий ответ				
Поддающаяся измерению опухоль мягких тканей исходно, n	177	182		
Частота объективного ответа, % (95% ДИ)	83,1 (76,7, 88,3)	63,7 (56,3, 70,7)	19,3 (10,4, 28,2)	<0,0001
Полный ответ, %	36,7	23,1		
Частичный ответ, %	46,3	40,7		

ARCHES: время до начала следующей противоопухолевой терапии

- Кстанди + АДТ снижал риск начала следующей линии терапии на 72% по сравнению с плацебо + АДТ
- Самым частым вариантом последующей терапии РПЖ был доцетаксел, на 2-м месте – абиратерон



Следующая линия противоопухолевой терапии РПЖ, n (%)	Энза + АДТ (n = 574)	Пбо + АДТ (n = 576)
Всего	46 (8.0)	133 (23.1)
Доцетаксел	11 (1.9)	52 (9.0)
Абиратерон	13 (2.3)	28 (4.9)
Энзалутамид	4 (0.7)	28 (4.9)
Бикалутамид	4 (0.7)	12 (2.1)
Другой	14 (2.4)	15 (2.6)

ARCHES: нежелательные явления (НЯ)

Явление, n (%)	Энзалутамид + АДТ (n = 572)		Плацебо + АДТ (n = 574)	
	Все степени	Степень ≥3	Все степени	Степень ≥3
Любое НЯ, приведшее к прекращению лечения	41 (7,2)		30 (5,2)	
Любое НЯ, приведшее к смерти*	14 (2,4)		10 (1,7)	
Любое НЯ	487 (85,1)	139 (24,3)	493 (85,9)	147 (25,6)
Наиболее распространенные НЯ (любой степени), возникшие у ≥5% пациентов в какой-либо из групп†				
«Приливы»	155 (27,1)	2 (0,3)	128 (22,3)	0
Утомляемость	112 (19,6)	5 (0,9)	88 (15,3)	6 (1,0)
Артралгия	70 (12,2)	2 (0,3)	61 (10,6)	4 (0,7)
Боль в спине	43 (7,5)	5 (0,9)	62 (10,8)	3 (0,5)
Увеличение массы тела	35 (6,1)	2 (0,3)	44 (7,7)	1 (0,2)
Артериальная гипертензия	46 (8,0)	19 (3,3)	32 (5,6)	10 (1,7)
Диарея	34 (5,9)	0	33 (5,7)	1 (0,2)
Периферический отек	29 (5,1)	1 (0,2)	38 (6,6)	1 (0,2)
Тошнота	37 (6,5)	1 (0,2)	29 (5,1)	0
Астения	31 (5,4)	6 (1,0)	28 (4,9)	3 (0,5)
Запор	28 (4,9)	0	31 (5,4)	0
Костно-мышечная боль	36 (6,3)	1 (0,2)	23 (4,0)	1 (0,2)
Головокружение	29 (5,1)	0	20 (3,5)	0

*Из НЯ, приведших к смерти, ни одно не было признано связанным с лечением в группе энзалутамида + АДТ в сравнении с одним таким явлением в группе плацебо + АДТ (общее ухудшение физического здоровья);

† Ни одно из наиболее распространенных НЯ не было степени тяжести 5.

ARCHES: Выводы

- Комбинированная терапия Кстанди + АДТ у больных мГЧРПЖ достоверно увеличивает рВБП - **снижение риска радиологического прогрессирования составило 61%** (ОР 0,39; $p < 0,0001$)

- Достоверное снижение риска радиологической прогрессии на 48-81% наблюдалось во всех заранее определенных группах, в том числе:
 - С большим и малым объемом опухоли
 - Независимо от предшествующей терапии доцетакселом

- Было показано достоверное улучшение по вторичным конечным точкам:
 - время до ПСА-прогрессии
 - время до первого применения новой противоопухолевой терапии
 - частота неопределяемого уровня ПСА и частота объективного ответа

Эффективность и безопасность КСТАНДИ подтверждена результатами шести рандомизированных контролируемых клинических исследований



КРРПЖ — кастрационно-резистентный рак предстательной железы; МКРРПЖ — метастатический КРРПЖ; нМКРРПЖ — неметастатический КРРПЖ; МГЧРПЖ – метастатический гормоночувствительный РПЖ; нсАА – нестероидный антиандроген

1. Scher HI et al. *N Engl J Med* 2012;367:1187–1197; 2. Beer TM et al. *N Engl J Med* 2014;371:424–433; 3. Shore ND et al. *Lancet Oncol* 2016;17:153–163; 4. Hussain M et al. *N Engl J Med* 2018;378:2465–2474; 5. Davis ID et al. *N Engl J Med*. 2019 Jul 11;381(2):121-131; 6. Armstrong AJ et al. *J Clin Oncol*. 2019 Jul 22;JCO1900799.; 7. www.grls.rosminzdrav.ru

AFFIRM: у больных мКРРПЖ после прогрессии на доцетакселе, энзалутамид + АДТ по сравнению с плацебо + АДТ продемонстрировал:

Общая выживаемость

18.4 месяца

vs. 13.6 месяца

Снижение риска смерти

на 37%

Выживаемость без
ПСА-прогрессии

8.3 месяца

vs. 3.0 месяца

Снижение риска

на 75%

Выживаемость без
радиологической
прогрессии

8.3 месяца

vs. 2.9 месяца

Снижение риска

на 60%

PREVAIL: у больных МКРРПЖ в 1-й линии энзалутамид + АДТ по сравнению с плацебо + АДТ продемонстрировал:

Общая выживаемость

35.3 месяца

vs. 31.3 месяца

Снижение риска смерти
на **23%**

Выживаемость без
ПСА-прогрессии

11.2 месяца

vs. 2.8 месяца

Снижение риска
на **83%**

Выживаемость без
радиологической
прогрессии

20.0 месяцев

vs. 5.4 месяца

Снижение риска
на **68%**

TERRAIN: у больных мКРРПЖ в 1-й линии энзалутамид + АДТ по сравнению с бикалутамидом + АДТ продемонстрировал:

Выживаемость без
прогрессии
15.7 месяца
vs. 5.8 месяца

Снижение риска
на **56%**

Выживаемость без
ПСА-прогрессии
19.4 месяца
vs. 5.8 месяца

Снижение риска
на **72%**

ПСА-ответ
(снижение более 50%)

82%
пациентов
vs. 21% пациентов

PROSPER: у больных нМКРРПЖ высокого риска энзалутамид + АДТ по сравнению с АДТ продемонстрировал:

Выживаемость без
метастазов

36.6 месяца

vs. 14.7 месяца

2.5 раза дольше

Выживаемость без
ПСА-прогрессии

37.2 месяца

vs. 3.9 месяца

9.5 раз дольше

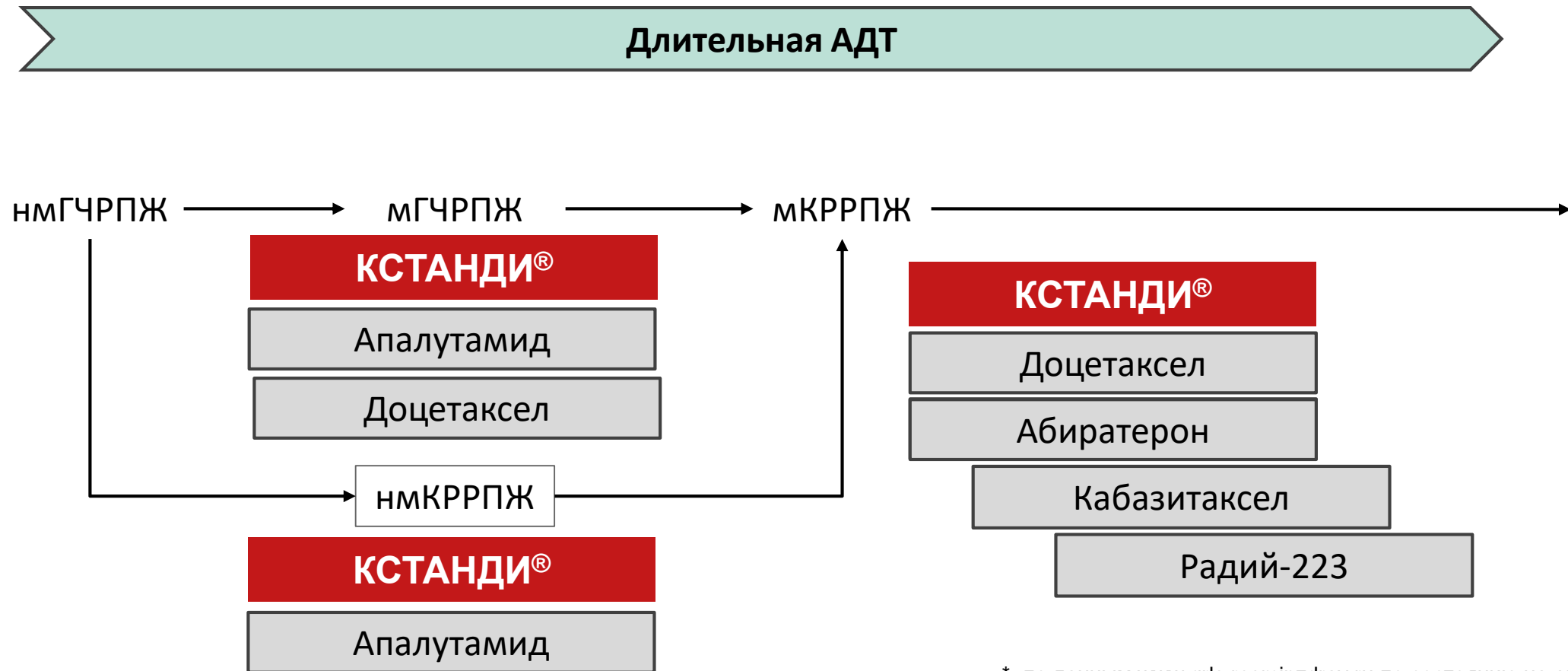
Выживаемость без
химиотерапии

39.6 месяца

vs. 17.7 месяца

2 раза дольше

КСТАНДИ — первый и единственный* зарегистрированный в РФ лекарственный препарат, одобренный для лечения 3 типов распространенного рака предстательной железы - мГЧРПЖ, нмКРРПЖ и мКРРПЖ¹



*- по данным www.grls.rosminzdrav.ru по состоянию на апрель 2020 г.

АДТ — андрогендепривационная терапия; КРРПЖ — кастрационно-резистентный рак предстательной железы; ГЧРПЖ — гормон-чувствительный рак предстательной железы; мКРРПЖ — метастатический КРРПЖ; мГЧРПЖ — метастатический ГЧРПЖ; нмКРРПЖ — неметастатический КРРПЖ; нмГЧРПЖ — неметастатический ГЧРПЖ.

1. Инструкция по применению лекарственного препарата Кстанди® (ЛП-003605 от 04.05.2016). С инструкцией можно ознакомиться на www.grls.rosminzdrav.ru.

Способ применения и дозы лекарственного препарата КСТАНДИ



**160 мг
(по 4 капсулы)
один раз в сутки**

Способ применения и дозы лекарственного препарата КСТАНДИ



**160 мг
(по 4 капсулы)
один раз в сутки**



**Благодаря
механизму
действия
сопутствующая
терапия
стероидами не
требуется**

Способ применения и дозы лекарственного препарата КСТАНДИ



**160 мг
(по 4 капсулы)
один раз в сутки**



**Благодаря
механизму
действия
сопутствующая
терапия
стероидами не
требуется**



**Можно
принимать
независимо от
приема пищи**

Способ применения и дозы лекарственного препарата КСТАНДИ



**160 мг
(по 4 капсулы)
один раз в сутки**



**Благодаря
механизму
действия
сопутствующая
терапия
стероидами не
требуется**



**Можно
принимать
независимо от
приема пищи**



**Дополнительный
мониторинг в
отношении
препарата не
требуется**

Комбинированная терапия является стандартом лечения больных мГЧРПЖ



- Пациентам, у которых РПЖ манифестирует в стадии М1 и у которых нет противопоказаний к терапии доцетакселом, рекомендуется **кастрация в комбинации с химиотерапией (доцетаксел**)** – 6 курсов терапии в дозе 75 мг/м² в комбинации с АДТ. Затем – проведение только АДТ
- Пациентам с РПЖ со стадией М1, которые могут перенести данную схему лечения, предлагают АДТ в комбинации с одним из перечисленных препаратов: в алфавитном порядке: **#абиратерон** в сочетании с преднизоном, #апалутамид или #энзалутамид****
- Пациентам с РПЖ со стадией М1, у которых имеется малый объем метастатического поражения, определенный по критериям CHAARTED, рекомендуется предложить **АДТ в сочетании с лучевой терапией предстательной железы**

#в настоящее время данное показание к применению указанных препаратов находится в процессе регистрации в РФ

АДТ в монорежиме должна проводиться только при невозможности комбинированной терапии



- > Пациентам, не желающим рассматривать АДТ в сочетании с терапией доцетакселом**, #абиратерон** в комбинации с преднизолоном, #апалутамидом, #энзалутамидом** или с лучевой терапией на зону предстательной железы или не подходящих для вышеуказанного лечения, следует предложить только АДТ, в сочетании с терапией антиандрогеном или без него
- > У пациентов со стадией M1 при хорошем ответе на лечение необходимо проводить наблюдение каждые 3–6 месяцев. Оно должно включать как минимум сбор анамнеза заболевания, ПРИ, определение уровня ПСА, часто с дополнительным определением уровня гемоглобина, креатинина и щелочной фосфатазы. Также необходимо определять уровень тестостерона, особенно в течение первого года

Выводы

- Комбинация АДТ с доцетакселом или новыми гормональными препаратами существенно увеличивает выживаемость больных мГЧРПЖ и является стандартом терапии первой линии больных мГЧРПЖ

- АДТ в монорежиме должна проводиться только при невозможности комбинированной терапии

- Выбор комбинированного лечения зависит от
 - Объема опухоли, возможности проведения химиотерапии, доступности препаратов
 - Малый объем опухоли: энзалутамид/апалутамид
 - Большой объем опухоли: доцетаксел/энзалутамид/апалутамид

- Кстанди + АДТ достоверно улучшает результаты лечения больных мГЧРПЖ независимо от:
 - объема опухолевого поражения
 - вида предшествующего лечения